ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE DIAGNOSTIK VON HAUTTUMOREN

Literaturübersicht und Fallbeispiele

Alexander Köppl

Diss München
1984

RIJKS-
HERBARIUM
LEIDEN

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
(Direktor: Professor Dr. O. Braun-Falco)

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE DIAGNOSTIK VON HAUTTUMOREN

Literaturübersicht und Fallbeispiele

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexander Köppl
aus Regensburg

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.H. Wolff

2. Berichterstatter: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 1. 1984

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Epitheliale Tumoren	3
2.1	Hidradenom	3
2.1.1	Allgemeines	3
2.1.2	Histologie	3
2.1.3	Elektronenmikroskopie	4
2.2	Basaliom	6
2.2.1	Allgemeines	6
2.2.2	Histologie	7
2.2.3	Elektronenmikroskopie	7
2.3	Spinozelluläres Karzinom	10
2.3.1	Allgemeines	10
2.3.2	Histologie	11
2.3.3	Elektronenmikroskopie	11
3.	Malignes Melanom	15
3.1	Allgemeines	15
3.2	Histologie	16
3.3	Enzymhistochemie und andere diagnostische Methoden	17
3.4	Elektronenmikroskopie	18
3.4.1	Elektronenmikroskopisches Bild der Melanozyten	18

Seite

3.4.2	Bedeutung der Elektronenmikroskopie für die Diagnostik	....	20
3.4.3	Zusammenfassung	....	23
4.	Gefäßtumoren der Haut	....	25
4.1	Glomustumor	....	25
4.1.1	Allgemeines	....	25
4.1.2	Histologie	....	26
4.1.3	Elektronenmikroskopie	....	28
4.2	Morbus Kaposi	....	31
4.2.1	Allgemeines	....	31
4.2.2	Histologie	....	31
4.2.3	Elektronenmikroskopie	....	33
4.3	Hämangiosarkom	....	36
4.3.1	Allgemeines	....	36
4.3.2	Histologie	....	36
4.3.3	Elektronenmikroskopie	....	37
4.4	Angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie	....	42
4.4.1	Allgemeines	....	42
4.4.2	Histologie	....	43
4.4.3	Elektronenmikroskopie	....	43
5.	Synovialome	....	47
5.1	Allgemeines	....	47
5.2	Benignes Riesenzellsynovialom	....	48
5.2.1	Histologie	....	48
5.2.2	Elektronenmikroskopie	....	48

Seite

5.3 Synovialsarkom 51
5.3.1 Histologie 51
5.3.2 Elektronenmikroskopie 52
5.4 Zusammenfassung 53

6. Histiocytosis X 54
6.1 Allgemeines 54
6.2 Histologie 56
6.3 Elektronenmikroskopie 57
6.4 Zusammenfassung 62

7. Hautmetastasen 63
7.1 Allgemeines 63
7.2 Elektronenmikroskopie 65
7.2.1 Literaturbeispiele 65
7.2.2 Kasuistisches Beispiel 66
7.3 Zusammenfassung 70

8. Zur Umbettung von in Paraffin eingebettetem Material für die Elektronenmikroskopie 71
8.1 Indikation für die Umbettung 71
8.2 Technik 72
8.2.1 Umbettung vom Paraffinblock aus 72
8.2.2 Umbettung vom Objektträger aus 72
8.3 Beurteilung der Methode 73

Seite

9. Zusammenfassung 74

Literaturübersicht 76

1. Einleitung

Das Elektronenmikroskop hat sich seit Ende der dreißiger Jahre, als die ersten serienmäßigen Geräte auf den Markt kamen, in vielerlei Hinsicht außerordentlich bewährt. Inzwischen ist es auch in der modernen Medizin unentbehrlich geworden (13, 158). Da das Elektronenmikroskop ein ca. 1000 fach höheres Auflösungsvermögen als das Lichtmikroskop ermöglicht, ergeben sich völlig neue Einblicke in die Morphologie von Zellen und Mikroorganismen, in die Pathogenese von Erkrankungen, die Wirkungsweise von Therapeutika, und schließlich bieten sich auch für die Diagnosestellung neue Möglichkeiten (158).

Da gerade bei den Krebserkrankungen eine frühe und sichere Diagnose in vielen Fällen die beste Ausgangslage für eine erfolgreiche Therapie schafft, beschäftigen sich zahlreiche Arbeiten mit der Problematik der elektronenmikroskopischen Diagnostik bei Tumorerkrankungen (11, 42, 53, 56, 108, 125, 130, 165, 174). Wie aus diesen Berichten hervorgeht, ermöglicht es in einer Reihe von Fällen erst die elektronenmikroskopische Untersuchung, die richtige Diagnose zu stellen oder eine zweifelhafte Diagnose zu sichern. GYORKEY et al. (53) geben für ihre Untersuchungen verschiedener Tumoren diesen Anteil immerhin mit 8% an. Es wird jedoch auch deutlich, daß die Elektronenmikroskopie mit ihrem großen apparativen und präparativen Aufwand keinen Ersatz, sondern eine Ergänzung zum Lichtmikroskop darstellt (42, 158, 174).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem Teilaspekt dieser Problematik, nämlich der elektronenmikroskopischen Diagnostik von Hauttumoren.

Die Haut besitzt mit Epidermis, Kutis, Subkutis und Anhangsgebilden wie Haarfollikeln, Talgdrüsen, Nägeln, ekkrinen und apokrinen Schweißdrüsen eine komplexe Struktur (141, 154), in der fast alle Gewebsarten vertreten sind: Epithel, Pigmentbildner, Bindegewebe, Fettgewebe, Gefäße verschiedener Art, glatte Muskulatur, Nerven und Nervenendstrukturen. Diese einzelnen Gewebe bestehen zum Teil wieder aus verschiedenen Zellarten (141, 154). Entsprechend diesen vielen Bausteinen ist eine große Zahl verschiedener Hauttumoren bekannt, wenngleich viele Tumortypen in der Praxis recht selten sind. Neben Hyperplasien und nävoiden Fehlbildungen findet man Präkanzerosen, benigne und maligne Tumoren (141).

Im Folgenden sollen nun an einigen Beispielen, verdeutlicht an Fällen der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Möglichkeiten und Wert elektronenmikroskopischer Untersuchungen zur Diagnosestellung bei benignen und malignen Hauttumoren aufgezeigt werden.

2. Epitheliale Tumoren

2.1 Hidradenom

2.1.1 Allgemeines

Die Gruppe der Tumoren der epidermalen Anhangsorgane umfaßt eine Vielzahl benigner und maligner Neubildungen, die sich nach Richtung und Grad der Differenzierung voneinander unterscheiden (59, 94), wobei in der Literatur auch zahlreiche Synonyme für die gleichen Tumoren verwendet werden (77, 103). Stellvertretend sollen am Beispiel des Hidradenoms die Diagnostik und die Bedeutung, die dabei der elektronenmikroskopischen Untersuchung zukommt, erläutert werden.

Die klinische Differentialdiagnose des Hidradenoms, das als benigne gilt, aber nach Exzision auch rezidivieren kann (59), beinhaltet andere schmerzhafte Tumoren wie Glomustumor, Leiomyom, Neurom, Angiolipom, sowie Hautmetastasen von Karzinomen (59, 77).

2.1.2 Histologie

Nur die histologische Untersuchung ermöglicht eine genaue Diagnose bei Tumoren aus der Gruppe der epidermalen Anhangsorgane (88).
Typischerweise setzt sich ein Hidradenom aus Gruppen und Zügen von zwei verschiedenen Zellarten zusammen (52, 59, 77, 94, 103). Es können kleine basophile und relativ große, helle Zellen unterschieden werden, die manchmal miteinander vermischt auftreten (59, 77, 88, 94, 103). Meistens jedoch liegt der kleine Zelltyp in der Tumor-

peripherie, der größere im Tumorzentrum (59). Das Tumorstroma weist gelegentlich hyaline Tropfen auf (59). Gänge oder zystische Erweiterungen, die von einer Einzelschicht großer, blasser, manchmal auch hyperplastischer Zellen und weiter außen auch von kleinen basophilen Zellen umgeben werden, sind oft in der Tumorperipherie zu sehen (59). Die Umgebung des Tumors erscheint reaktionslos (77, 88).

2.1.3 Elektronenmikroskopie

Aufgrund der Untersuchungen, die sich mit der Ultrastruktur und Histogenese dieses Tumors befassen, läßt sich das elektronenmikroskopische Bild des Hidradenoms folgendermaßen beschreiben:
In Übereinstimmung mit den lichtmikroskopischen Untersuchungsergebnissen sind zwei Zelltypen zu unterscheiden (23, 57, 92, 94). Die kleinen basophilen Zellen erscheinen als undifferenzierter Zelltyp, aus denen die anderen Zellen entstehen (59). Einige der großen blassen Zellen lassen Anzeichen einer Differenzierung in Richtung von Gangepithelzellen oder von sezernierenden Zellen erkennen (57, 92). Bei den meisten Zellen dieses Typs kann jedoch keine Differenzierung festgestellt werden (59, 94). Es wird noch beobachtet, daß einige Tumorzellen Tonofilamente enthalten (59, 60).

Als Zeichen der Unreife des Tumors sind Gänge zu erkennen, die von Zellen ausgekleidet werden, die sich sowohl im Grad, als auch in der Richtung ihrer Differenzierung unterscheiden (94). So liegen z.B. Zellen mit zahlreichen Mikrovilli und gut entwickelten Tonofilamenten, ähnlich normalen Gangepithelzellen, neben Zellen mit nur wenigen Mikrovilli und viel Ergastoplasma, die Sekretionszellen gleichen (60, 94).

Diese elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnten zur Klärung der Ultrastruktur und der Histogenese des Hidradenoms beitragen. Es konnte die ältere Auffassung widerlegt werden, daß sich alle Zellen, die peripher zu den Gangepithelzellen liegen, zu myoepithelialen Zellen differenzieren, und daß es sich bei einem derartigen Tumor um ein Myoepitheliom handelt (23, 59, 92, 94, 106).

Es gibt aber keine Hinweise dafür, daß durch elektronenmikroskopische Untersuchungen derartiger Tumoren Charakteristika zu Tage kämen, die die Diagnosestellung bei einem Hidradenom verbesserten. So läßt sich zusammenfassend sagen, daß die elektronenmikroskopische Untersuchung für die Diagnose eines Hidradenoms keine Vorteile bietet, und daß hier die lichtmikroskopische Untersuchung entscheidend für die Diagnosestellung ist.

2.2 Basaliom

2.2.1 Allgemeines

Das Basaliom, das auch als Basalzellepitheliom oder Basalzellkarzinom bezeichnet wird, ist einer der häufigsten Hauttumoren des Menschen (19). Es handelt sich um einen epithelialen Tumor, der infiltrierendes Wachstum und Tendenz zu Lokalrezidiven zeigt (19, 119, 141). Die Fähigkeit, Metastasen zu setzen, wird dem Basaliom teilweise völlig abgesprochen (52). Andernorts wird darauf hingewiesen, daß eine Metastasenbildung in sehr seltenen Fällen möglich sei (4, 19, 94, 119); das Auftreten von Metastasen sollte jedoch zur nochmaligen Überprüfung der Diagnose eines Basalioms führen (141).

Da die Basaliome kein einheitliches Erscheinungsbild bieten, werden sowohl klinisch als auch histologisch mehrere Formen unterschieden; eine gebräuchliche Einteilung wird z.B. von LEVER (94) vorgenommen.
Klinisch sind je nach Basaliomtyp verschiedene Krankheitsbilder differentialdiagnostisch abzugrenzen (141), deren wichtigste sind: Verruca vulgaris, aktinische Keratose, Verruca seborrhoica, spinozelluläres Karzinom, Keratoakanthom, malignes Melanom und verschiedene Tumoren der Hautanhangsgebilde (19, 94).
Oft kann bereits aus den klinischen Befunden die Diagnose eines Basalioms mit großer Sicherheit gestellt werden (88), eine histologische Sicherung sollte aber auf jeden Fall durchgeführt werden.

2.2.2 Histologie

Obwohl eine beachtenswerte Variabilität in der histologischen Struktur der verschiedenen Basaliomtypen vorhanden ist, sind doch im allgemeinen genügend gemeinsame Charakteristika vorhanden, die es ermöglichen, ein Basaliom relativ leicht lichtmikroskopisch zu diagnostizieren (4).
Die Basaliome bestehen histologisch aus Massen von gleichförmigen ovalen Zellen (2, 4, 50). Diese Basaliomzellen besitzen einen großen ovalen oder länglichen, stark basophil anfärbbaren Kern und wenig Zytoplasma (4, 19, 50, 51, 52, 94, 103, 134, 141). Mitosen sind relativ häufig (4). In der Peripherie weisen diese Zellhaufen die sehr typische palisadenförmige Zellanordnung auf (19, 50, 51, 52, 80, 103, 134, 141). Das die Tumorzellen umgebende Stroma besteht aus Bindegewebsbündeln, Faserzügen und unterschiedlich starken Infiltraten von Lymphozyten, Histiozyten und Plasmazellen (80). Häufig werden auch Mastzellen, seltener Fremdkörpergranulome gefunden (2, 88, 141).

2.2.3 Elektronenmikroskopie

Das Basaliom stellt eine Tumorart dar, die sich mit Hilfe der klinischen und histologischen Untersuchungen gut diagnostizieren läßt (88, 94). Insbesondere die häufig auftretenden typischen Fälle bedürfen keiner weitergehenden Untersuchung mit anderen diagnostischen Hilfsmitteln. Aber auch bei den Basaliomen treten Fälle auf, bei denen die Diagnosestellung sehr problematisch sein kann (94). Die Frage ist, ob in solchen Problemfällen das Elektronenmikroskop eine Hilfe für die Diagnostik sein kann.

Obwohl die Zahl der Veröffentlichungen über Basaliome, auch über deren elektronenmikroskopische Untersuchung, recht groß ist, so sind doch die Hinweise über dem Einsatz des Elektronenmikroskops bei der Basaliomdiagnostik recht spärlich. Die Berichte beschäftigen sich mit der Aufklärung der allgemeinen Ultrastruktur (58, 70, 80, 93, 113, 114, 126, 169), wobei der Nachweis von Tonofilamenten und Desmosomen sowie die Differenzierung verschiedener Zelltypen besonders erwähnt wird. Ferner wird über elektronenmikroskopische Untersuchungen pigmentierter Basaliome berichtet (10, 80, 150, 172, 173), sowie über elektronenmikroskopische Untersuchungen, die die Histogenese des Basalioms (17, 90, 126) und Aktivitäten des Basalioms zur Infiltration des kollagenen Bindegewebes (63, 90) betreffen.

Lediglich bei der Gruppe der pigmentierten Basaliome scheint der Einsatz des Elektronenmikroskops zur Klärung der Diagnose sinnvoll. Ca. 30% aller Basaliome enthalten histologisch Melanin (173) und ca. 10% sind klinisch pigmentiert (10). Dabei besteht bei der Diagnosestellung die Notwendigkeit, diese von einem malignen Melanom abzugrenzen; dies kann sich in ganz vereinzelten Problemfällen als schwierig erweisen. Der Vorteil des Elektronenmikroskops besteht darin, daß sich durch den Nachweis von Tonofilamenten und Desmosomen in einem Tumor ein malignes Melanom ausschließen läßt, da diese Strukturen in einem malignen Melanom nicht vorhanden sind (42).

Auch die Differenzierung eines Basalioms von einem spinozellulärem Karzinom kann in einigen Fällen sehr schwierig sein, zumal das Auftreten von Zwischenformen allgemein akzeptiert wird (94). ISHIBASHI et al. (70) ver-

treten jedoch die Meinung, daß zumindest bei den pigmentierten Basaliomen über den Melaninnachweis, der in schwierigen Fällen nur mit dem Elektronenmikroskop zuverlässig möglich ist, eine Abgrenzung von einem fortgeschrittenen spinozellulären Karzinom gelingen könne, da dieses so gut wie niemals in Verbindung mit Melanozyten auftreten würde (70).

Abschließend läßt sich zusammenfassen, daß die elektronenmikroskopische Untersuchung zur Diagnosestellung eines Basalioms nur dann Vorteile bieten kann, wenn es sich um einzelne Sonderfälle eines pigmentierten Tumors handelt.

2.3 Spinozelluläres Karzinom

2.3.1 Allgemeines

Beim spinozellulären Karzinom handelt es sich um einen Tumor der Epidermis, der in verschiedenen Formen mit unterschiedlichen Graden der Differenzierung und der Malignität anzutreffen ist (103, 120, 143). Bei der invasiven Form treten alle Kennzeichen eines malignen Tumors auf, nämlich Anaplasie, schnelles Wachstum und Metastasenbildung (52, 143).
Meist entsteht das Karzinom auf chronisch lichtexponierten Körperstellen, wobei überwiegend Vorveränderungen wie eine aktinische Keratose, eine Arsenkeratose, Strahlenschäden oder ähnliche Schäden vorhanden sind (4, 88, 94, 103, 120, 139, 143). Die häufigste Lokalisation ist im Gesicht, speziell im unteren Gesichtsdrittel und auf der Unterlippe (52, 88). Bemerkenswert ist weiterhin noch die Bevorzugung des männlichen Geschlechts (4, 52, 88, 120, 139).

Die Tatsache, daß es sich beim spinozellulären Karzinom um einen malignen Tumor handelt, der eine entsprechende Therapie nötig macht, verdeutlicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen und zuverlässigen Diagnose. Obwohl sich diese Diagnose in typischen Fällen als einfach erweist, treten auch immer wieder diagnostische Problemfälle auf, vor allem dann, wenn es sich um ein weitgehend entdifferenziertes Karzinom handelt (94).
Differentialdiagnostisch sind von einem spinozellulärem Karzinom die pseudokarzinomatöse Hyperplasie, das Keratoakanthom, das entdifferenzierte Basaliom, das amelanotische Melanom, das atypische Fibroxanthom, so-

wie spindelzellige Sarkome abzugrenzen (52, 68, 94, 143).

2.3.2 Histologie

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung eines spinozellulären Karzinoms ist das histologische Bild durch das zapfenförmige Eindringen von Epidermiszellen in die Dermis gekennzeichnet (94, 103, 143). Die unregelmäßig konfigurierten fingerförmig infiltrierenden Zellmassen bestehen aus normalen und aus atypischen, d.h. pleomorphen und anaplastischen Stachelzellen. Die Malignität wird durch die Verschiedenheit in Größe und Form der Zellen, durch Hyperplasie und Hyperchromasie der Kerne, durch Abwesenheit von Interzellularbrücken, durch Keratinisation von Einzelzellen und durch die Anwesenheit von atypischen Mitosen charakterisiert (52, 94).

Die Differenzierung der spinozellulären Karzinome kann in die Richtung der Verhornung erfolgen, bis zur Bildung von Hornperlen (2, 94, 103, 143). Neben der Infiltrationstiefe und der Zahl der atypischen Zellen bildet der Grad der Verhornung die wesentliche Grundlage für die Beurteilung des Karzinoms. Dabei weisen die gut differenzierten Karzinome noch starke Verhornung auf, während bei stark entdifferenzierten Karzinomen nur noch wenig oder keine Hornbildung mehr zu erkennen ist (2, 94, 143). Und eben diese stark entdifferenzierten, unverhornten spinozellulären Karzinome erweisen sich als die Schwierigsten bei der Diagnosestellung (2, 143).

2.3.3 Elektronenmikroskopie

Elektronenmikroskopisches Bild:
Das elektronenmikroskopisch erkennbare Bild eines spinozellulären Karzinoms der Haut, das mit dem Bild derselben

Tumorart in anderen Organen identisch ist, läßt sich folgendermaßen beschreiben (101):
Die polygonalen unregelmäßig konfigurierten Tumorzellen liegen entweder in kleinen Gruppen zusammen, oder sie werden durch den Extrazellulärraum, der von einem Netz ineinandergreifender zytoplasmatischer Mikrovilli ausgefüllt ist, voneinander getrennt. An Berührungsstellen benachbarter Tumorzellen sind Desmosomen erkennbar, in die dichte Bündel intrazellulärer Tonofilamente einstrahlen.
Die atypischen Stachelzellen besitzen große unregelmäßig konfigurierte Kerne mit dichtem Chromatin und großen Nukleolen. Das Zytoplasma weist eine große Zahl von Organellen und unregelmäßig verteilte Tonofilamentbündel auf. Gelegentlich sind Makrophagen, Zytophagosomen und amorphes Material zwischen den Tumorzellen zu sehen.

Bedeutung der elektronenmikroskopischen Diagnostik:
Während es bei den meisten Fällen eines spinozellulären Karzinoms keine großen Schwierigkeiten bereitet, die richtige Diagnose nach klinischer und histologischer Untersuchung zu stellen, ist die relativ seltene Spindelzellvariante eines stark entdifferenzierten spinozellulären Karzinoms nur schwer zu diagnostizieren und insbesondere von einem spindelzelligen Sarkom, von einem Spindelzellmelanom, von einem Fibrosarkom oder von Varianten des zellreichen fibrösen Histiozytoms abzugrenzen (36, 68, 96, 166).
Von mehreren Autoren (11, 42, 53) wird betont, daß durch den Nachweis von Desmosomen und Tonofilamenten mit Hilfe der elektronenmikroskopischen Untersuchung die Diagnose eines spinozellulären Karzinoms weitgehend abgesichert werden kann. Es wird zwar darauf hingewiesen (42, 82, 94, 96), daß mit abnehmender Differenzierung eines Kar-

zinoms sowohl die Zahl der Desmosomen und Tonofilamente geringer, als auch ihre Ausprägung schlechter wird; trotzdem ist man aber in der Lage, diese charakteristischen Strukturen mit dem Elektronenmikroskop nachzuweisen. Auf diese Weise ist es möglich, ein Sarkom auszuschließen, welches diese für Epithelgewebe typischen Strukturen nicht besitzt.
Als Beispiel kann hier der Bericht von FELDMAN und BARR (36) angeführt werden, deren klinische und lichtmikroskopische Untersuchungen eines Tumors zunächst zur Diagnose eines Fibroxanthoms führten. Erst die elektronenmikroskopische Untersuchung ergab den epithelialen Charakter der Läsion und führte schließlich zur Diagnose eines spindelzelligen Stachelzellkarzinoms.

Obgleich nun der elektronenmikroskopische Nachweis von Desmosomen und Tonofilamenten die Abgrenzung zwischen spinozellulären Karzinomen und Sarkomen ermöglicht, so können jedoch diese Strukturen nicht als spezifisch für spinozelluläre Karzinome angesehen werden; denn Desmosomen und Tonofilamente werden z.B. auch in Keratoakanthomen, beim Morbus Bowen und in anderen Proliferationen epidermaler Herkunft nachgewiesen (42, 94).
FISHER et al. (38) kommen in ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen über die Abgrenzung zwischen Keratoakanthom und spinozellulärem Karzinom zu dem Schluß, daß hierbei keine objektiv verwertbaren und unterscheidbaren ultrastrukturellen Charakteristika zu erkennen sind, und daß deshalb hier die Bedeutung der Elektronenmikroskopie nur gering ist.
Zusammenfassend kann man also sagen, daß bei der Unterscheidung zwischen spinozellulärem Karzinom und den oben erwähnten Sarkomformen der Elektronenmikroskopie große Bedeutung zukommt, daß jedoch bei der Abgrenzung

zwischen Neoplasien epidermaler Herkunft die elektronenmikroskopische Untersuchung keine wesentlichen Vorteile bietet.

3. Malignes Melanom

3.1 Allgemeines

Beim malignen Melanom, dem malignen Tumor der Melanozyten handelt es sich um eine der bösartigsten Neubildungen, bezogen nicht nur auf die Hautmalignome, sondern auch auf alle anderen malignen Neubildungen des Menschen (138). Das Melanom kann in jedem Körperbereich auftreten, wobei das Organ Haut am häufigsten betroffen ist (88, 94). Es ist verständlich, daß die sichere Frühdiagnose mit allen Mitteln angestrebt wird.

D a s Melanom gibt es nicht. Insbesondere CLARK (28) hat eine Unterteilung des Melanoms der Haut nach klinischen und histologischen Gesichtspunkten vorgeschlagen, die sich weltweit durchgesetzt hat, auch wenn nach ACKERMAN (1) die einzelnen Melanomformen als Prototypen innerhalb eines kontinuierlichen Spektrums angesehen werden können.
Diese Einteilung nach CLARK umfaßt folgende Typen:

1. Das Lentigo-maligna-Melanom
2. Das superfiziell-spreitende Melanom
3. Das noduläre Melanom
4. Das akral-lentiginöse Melanom

Zusätzlich zu diesen vier Typen lassen sich noch Melanomarten anführen, die im Bezug auf ihre Häufigkeit nur eine geringe Rolle spielen. Dazu gehören die Melanome, die auf Schleimhäuten, im ZNS, oder in den inneren Organen entstehen (87).

Bei der Diagnose eines Melanoms kommt der klinischen Diagnostik große Bedeutung zu. Es lassen sich klinisch

zwei Hauptformen voneinander abgrenzen, nämlich das superfiziell-spreitende und das noduläre Melanom, das in ca. 3-5% der Fälle auch unpigmentiert als amelanotisches Melanom auftreten kann (153).

3.2 Histologie

Die histologische Untersuchung stellt bei der Frage nach dem Vorliegen eines malignen Melanoms sicher den wichtigsten Bestandteil der Diagnostik dar. Folgende prinzipielle Gesichtspunkte sind dabei zu berücksichtigen (1, 103):
Ganz allgemein ist das histologische Kriterium für die Diagnose eines Melanoms die Infiltration der Dermis von der Epidermis aus durch atypische Melanozyten. Im einzelnen kann dabei als entscheidend gewertet werden: Ansteigende Zahl von einzelnen oder in Gruppen auftretenden atypischen Melanozyten in der Epidermis. Horizontale Ausbreitung von atypischen Melanozyten, einzeln oder in Verbänden, in der Epidermis über die intraepidermalen und intradermalen Komponenten des Neoplasmas. Anwesenheit von einzelnen oder in Verbänden zusammengefaßten Melanozyten in allen Schichten der Epidermis, einschließlich der Hornschicht. Änderung von Größe und Konfiguration der intraepidermalen Verbände atypischer Melanozyten. Zusammenfließen der Melanozytenverbände in der Epidermis und der Dermis. Ausbreitung von atypischen Melanozyten, einzeln oder in Gruppen, entlang der epithelialen Strukturen der Hautanhangsgebilde. Melanozyten mit großen hyperchromatischen pleomorphen Kernen und hervorstechenden Nukleolen, sowie in Mitose und nekrotische Melanozyten (87, 94, 138).

3.3 Enzymhistochemie und andere diagnostische Methoden

Auch bei den enzymhistochemischen Methoden interessieren die Melanozyten, genauer ihr Nachweis. Angewendet werden hier u.a. die Tyrosinase- und die Dopareaktion. Diese Tests beruhen auf der Tatsache, daß Melanin nur von Melanozyten gebildet wird (42). Die Bildung des Melanin geht vom Tyrosin aus und läuft mit Hilfe des Enzyms Tyrosinase über mehrere Intermediärprodukte wie Dopa und Dopachinon (40, 43, 140). Untersucht wird mit den genannten Tests, ob in den Gewebeschnitten Tyrosinase oder Dopa nachzuweisen ist. Fallen die Tests positiv aus, so handelt es sich beim Pigment um Melanin und bei den Zellen um Melanozyten.

Kurz erwähnt seien noch die Thermographie und der P^{32}-Test, die zwar dazu dienen, die Diagnose eines Melanoms zu bestätigen, die jedoch einen Verdacht bei negativem Testergebnis nicht ausschließen können (153).
Bei der Thermographie wird die Wärmeabstrahlung im interessierenden Bereich gemessen, wobei ein Melanom als hyperthermer Bereich erscheint.
Beim P^{32}-Test wird radioaktiver Phosphor intravenös verabreicht, und später die Verteilung der Radioaktivität im interessierenden Bereich gemessen. Man geht davon aus, daß ein Melanom in der Lage ist, größere Mengen des Phosphors als benigne pigmentierte Hautveränderungen zu speichern.

3.4 Elektronenmikroskopie

3.4.1 Elektronenmikroskopisches Bild der Melanozyten

Ohne auf Arbeiten (69, 83, 84) weiter einzugehen, die sich mit der Differenzierung verschiedener Melanomarten auf der Grundlage elektronenmikroskopischer Untersuchungen beschäftigen, soll im folgenden das ultrastrukturelle Bild des normalen Melanozyten beschrieben werden, das als Grundlage für die Diagnose eines malignen Melanoms dient (16, 42, 43).

In den Melanozyten findet die Melaninproduktion innerhalb der Melanosomen statt. Es sind deshalb in den Melanozyten einzeln und getrennt liegende Melanosomen in verschiedenen Entwicklungsstufen zu erkennen. Man kann vier Entwicklungsstufen unterscheiden, denen jeweils ein anderes ultrastrukturelles Bild entspricht (27, 42). Im ersten Stadium enthalten die Melanosomen noch kein Melanin. Diese Prämelanosomen sind als kleine Vesikel sichtbar, in denen die von den Polyribosomen synthetisierte Tyrosinase zum Golgiapparat transportiert wird. Im zweiten Stadium vergrößern sich die Vesikel zu ovalen Organellen, die charakteristische Membranstrukturen beinhalten. Sind Melaninauflagerungen auf den Membranen sichtbar, so ist das dritte Stadium erreicht. Im vierten Stadium stellen sich die Melanosomen schließlich völlig melanisiert, als einförmig elektronendichte Granula ohne unterscheidbare innere Struktur dar (Abb. 1).

Als weitere typische Merkmale lassen sich anführen: Melanozyten bilden keine Desmosomen oder andere Arten von Zellverbindungen untereinander oder mit anderen anliegenden Zellen, so wie es Keratinozyten tun (42, 170). Tonofilamente fehlen, und andere intrazytoplasmatische Filamente sind, wenn überhaupt, dann nur in geringer Zahl vertreten (42). Der Golgiapparat ist dann gut entwickelt, wenn in der Zelle Melanosomen produziert werden (71).

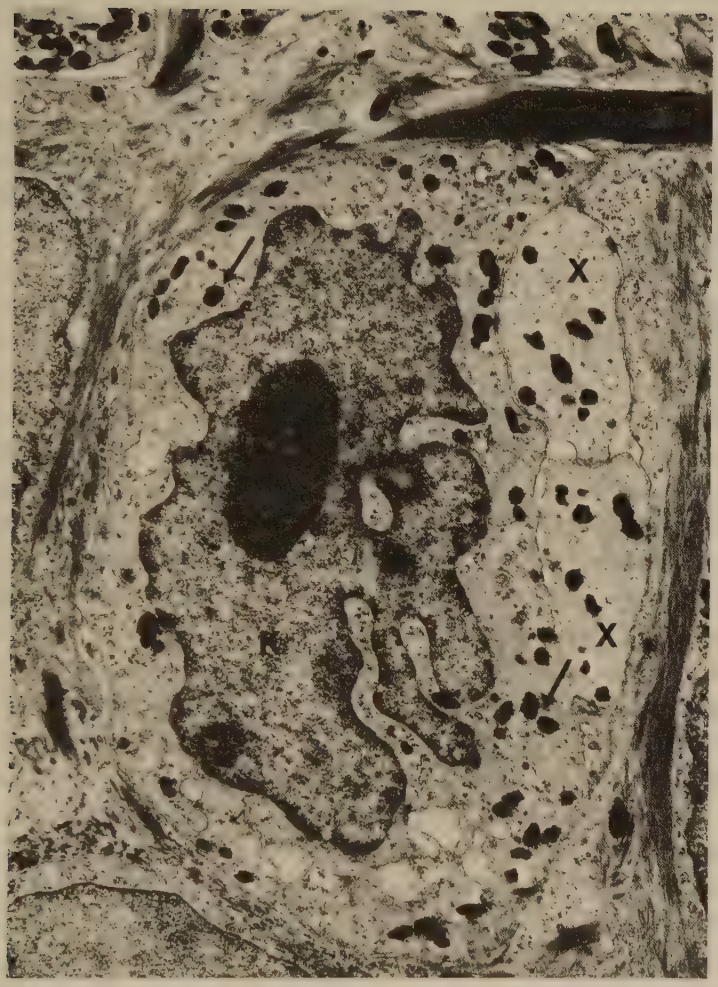

Abb. 1: Malignes Melanom, Elektronenmikroskopie

Intraepidermal gelegener typischer Melanozyt aus einem malignen Melanom mit gelapptem Kern (K) und zahlreichen Melanosomen (⟶). Schnitte von zwei weiteren benachbarten Tumorzellen (X). Keine Desmosomen oder Tonofilamente. Vergrößerung ca. 16.000 : 1

3.4.2 Bedeutung der Elektronenmikroskopie für die Diagnostik

Trotz der Tatsache, daß sich bei der Mehrzahl der auftretenden Melanome die Diagnose mit Hilfe des klinischen Bildes und der histologischen Untersuchung sicher stellen läßt, bleiben Problemfälle, bei denen sich die Diagnosestellung als sehr schwierig erweist. Es stellt sich deshalb die Frage, ob die elektronenmikroskopische Untersuchung hier Vorteile bringen kann. Die Aussage von GHADIALLY (42), daß dann die Diagnose eines malignen Melanoms zutreffend ist, wenn in einem Tumor Melanozyten sind und diese die Zeichen der Malignität zeigen, weist auf die beiden Probleme hin, die die Diagnosestellung erschweren können.
Zum einen stellt sich die Frage, ob es sich bei einer Hautveränderung, bei der Melanin bzw. Melanozyten nachgewiesen werden, wirklich um ein malignes Melanom handelt. Immerhin kommen Melanozyten bzw. Melanin auch in anderen benignen (z.B. Naevuszellnaevi) oder malignen (z.B. pigmentierte Basaliome) Veränderungen vor. Zum anderen ist zu fragen, ob es sich bei einer malignen Veränderung, bei der weder klinisch noch histologisch oder enzymhistochemisch Melanin nachgewiesen werden konnte, nicht doch um ein amelanotisches Melanom handelt.

Abgrenzung eines malignen Melanoms von anderen pigmentierten Veränderungen:
Nicht jede melanomverdächtige Hautveränderung, die Melanin und Melanozyten enthält, ist ein malignes Melanom. Es kann sich z.B. auch um eine Lentigo maligna, um pigmentierte Nävi oder um ein benignes juveniles Melanom (Spitz-Nävus) handeln (12, 66, 87, 104, 153). Bei der hohen Malignität, die das maligne Melanom im Gegensatz

zu den genannten Läsionen besitzt, ist es aber dringend erforderlich, eine zuverlässige Diagnose zu stellen.
In zahlreichen Untersuchungen (31, 49, 71, 81, 84, 137, 146) wurde der Frage nachgegangen, ob sich Beziehungen zwischen ultrastrukturellen Merkmalen und Dignität pigmentbildender Geschwülste erkennen lassen, d.h. ob sich das Melanom mit Hilfe elektronenmikroskopischer Untersuchungen von anderen pigmentierten Veränderungen eindeutig abtrennen läßt.
Lediglich KLUG und THORMANN (84) kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß Junktionsnävus, Lentigo maligna und malignes Melanom derartig große ultrastrukturelle Unterschiede in Zellkern und Zytoplasma aufweisen, daß hier bei der Diagnosestellung das Elektronenmikroskop dem Lichtmikroskop überlegen sei. Dagegen kamen JAKUBOWICZ et al. (71), CURRAN et al. (31), GOTTLIEB et al. (49), SCHREINER et al. (137) und SZEKERS (146) bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß das Elektronenmikroskop zwar in der Lage ist, kleinste Details und manchmal auch gewisse Unterschiede in der Ultrastruktur dieser Veränderungen aufzuzeigen, daß dies jedoch nicht ausreicht, um bei der diagnostischen Abgrenzung der Elektronenmikroskopie einen wesentlichen Vorteil vor anderen Methoden zuzusprechen.
Somit läßt sich zusammenfassend - wie KLINGMÜLLER (81) in seinem Bericht - feststellen, daß nach derzeitiger Auffassung das Maligne des Melanoms nicht in irgendeiner Unterstruktur der Zellen, sondern in der Gesamtheit des Tumors zu erkennen ist.

Handelt es sich jedoch um die Unterscheidung zwischen einem malignen Melanom und einem pigmentierten Basaliom oder einem seltenen pigmentierten spinozellulären Karzinom, kann das Elektronenmikroskop den entscheidenden Nachweis zur Diagnose bieten. Denn mit dem Elektronen-

mikroskop gelingt es, Strukturen wie Tonofilamente und Desmosomen im Basaliom und im spinozellulären Karzinom nachzuweisen und somit die Unterscheidung vom malignen Melanom zu ermöglichen, in dem diese Strukturen nicht vorhanden sind (42, 101).

Abgrenzung eines amelanotischen Melanoms von anderen unpigmentierten Tumoren:
Nach VERONESI (153) kann das maligne Melanom in ca. 3-5% der Fälle auch als amelanotisches Melanom auftreten. Bei dieser Variante sind die Melanosomen stark vermindert und/oder zu klein und/oder zu wenig melanisiert (42). So ergibt sich weder makroskopisch die typische Pigmentierung des Tumors, noch können lichtmikroskopisch die Zellen als Melanozyten identifiziert werden. Die Gefahr einer falschen Diagnose, z.B. als entdifferenziertes Karzinom, wird dadurch noch vergrößert, daß, wie berichtet wird (11, 42), die enzymhistochemischen Nachweismethoden nicht zuverlässig und manchmal auch widersprüchlich sind.
Der Beitrag, den hier die Elektronenmikroskopie zur richtigen Diagnose leisten kann, besteht darin, über den Nachweis von Melanosomen oder Prämelanosomen die Tumorzellen als Melanozyten und somit den Tumor als malignes Melanom zu identifizieren (42). In den Berichten über elektronenmikroskopische Untersuchungen amelanotischer Melanome (11, 53, 71, 72, 109, 125, 171) wird übereinstimmend die Bedeutung der elektronenmikroskopischen Untersuchung bei diesem Problem als sehr groß eingeschätzt. Man kommt zu dem Schluß, daß die Diagnose eines amelanotischen Melanoms allein mit dem Elektronenmikroskop gesichert werden kann, wenn die übrigen Hilfsmittel versagen (11, 42).

Es muß jedoch noch auf Probleme hingewiesen werden, die dann entstehen können, wenn aktive Melanozyten in einen nicht melanozytischen Tumor inkorporiert werden. Dies kann dazu führen, daß z.B. in Basaliomen Melanosomen gefunden werden. Um in diesen Fällen die Diagnose eines malignen Melanoms auszuschließen, ist auf andere diagnostische Kriterien zurückzugreifen. Hier hilft weiter, daß in malignen Melanomen weder Tonofilamente noch Desmosomen vorkommen, während diese Strukturen in anderen Tumoren nachgewiesen werden können (42).
Zu erwähnen bleibt schließlich noch die Gefahr der Verwechslung anderer Organellen mit Melanosomen. In Frage kommen dafür z.B. Lysosomen und spezifische Organellen der Gefäßendothelien (Weibel-Palade-Bodies) (42). Um Verwechslungen zu vermeiden, sollten daher Melanosomen mit ihrer typischen Innenstruktur, die in der zweiten und dritten Entwicklungsstufe gut zu sehen ist, nachgewiesen werden.

3.4.3 Zusammenfassung

Der Großteil der malignen Melanome kann durch klinische und insbesondere histologische Untersuchungen mit großer Sicherheit diagnostiziert werden. Die Problemfälle zerfallen in zwei Gruppen.
Bei der einen Gruppe, in der eine Abgrenzung zwischen malignem Melanom und benignen pigmentierten Hautveränderungen erreicht werden soll, bietet die elektronenmikroskopische Untersuchung nach dem derzeitigen Erkenntnisstand zwar keine Vorteile, jedoch kann mit dem Elektronenmikroskop eine Unterscheidung zwischen malignem Melanom und pigmentierten epithelialen Tumoren getroffen werden.

Bei der zweiten Gruppe, in der die Abgrenzung zwischen amelanotischem Melanom und anderen unpigmentierten Tumoren vorgenommen werden muß, stellt nach übereinstimmender Ansicht von mehreren Autoren die elektronenmikroskopische Untersuchung die Methode dar, die bei Versagen aller anderen Methoden zur richtigen Diagnose führt.

4. Gefäßtumoren der Haut

Im Bereich der Gefäßtumoren der Haut läßt sich eine Vielzahl von Geschwülsten unterscheiden (4). Dabei lassen sich einerseits gutartige Veränderungen und bösartige Neubildungen differenzieren, wie die Hämangiome und die Hämangiosarkome. Ferner kann man nach dem jeweiligen Bereich des Gefäßsystems unterscheiden dem die Tumorzellen entsprechen, beispielsweise den Perizyten beim Hämangioperizytom und den Endothelzellen beim Hämangioendotheliom (94).
Im folgenden soll nun näher an einigen Beispielen benigner und maligner Gefäßtumoren auf die Bedeutung des Elektronenmikroskops in der Diagnostik und bei der Aufklärung der Histogenese eingegangen werden. Interessanterweise kann noch darauf hingewiesen werden, wie KÄMPFER (73) berichtet, daß bei Angiomen eine geringere Treffsicherheit der klinischen Diagnostik zu verzeichnen ist als bei anderen Tumoren.

4.1 Glomustumor

4.1.1 Allgemeines

Bei den Glomustumoren handelt es sich um Neubildungen, die an den Glomusorganen auftreten. Die Glomusorgane, die auch Hoyer-Grossersche Organe bzw. arteriovenöse Knäuelorgane genannt werden (97, 164), sind arteriovenös anastomosierende Gefäßabschnitte, die durch Lumeneinengung zur Durchblutungsregulation beitragen.
Es existieren zwei Hauptgruppen von Glomustumoren, nämlich die häufigeren solitären und die multiplen Tumoren

(48, 88, 94, 103, 118). Im klinischen Bild handelt es sich dabei um derbe blaurote oder blauviolette Tumoren. In seltenen Fällen können sie auch in inneren Organen auftreten, meistens jedoch sind sie in der Haut zu finden.
Die Prognose ist im allgemeinen günstig, da maligne Entartung nur in sehr seltenen Fällen auftritt (48).

4.1.2 Histologie

Neben der klinischen Diagnostik richtet sich die Diagnosestellung nach dem histologischen Bild der Tumoren. Histologisch besteht ein Glomustumor im wesentlichen aus drei Komponenten, nämlich aus angiomatösen, von Endothel ausgekleideten Hohlräumen, aus epitheloiden Zellverbänden, sowie aus Nervenfasern. Je nach der Quantität, mit der die einzelnen Komponenten vorliegen, lassen sich auch histologisch verschiedene Typen von Glomustumoren differenzieren, nämlich der epitheloide Typ, der angiomatöse Typ und der neuromatöse Typ (26, 97, 118). Es wird diskutiert, daß sich der epitheloide Typ vom arteriellen Schenkel der arteriovenösen Anastomosen, der angiomatöse Typ dagegen vom weitlumigeren venösen Schenkel ableitet (164).
Nur der solitäre Glomustumor ist von einer fibrösen Kapsel umgeben (26, 94, 118, 128, 148).
Das für einen Glomustumor charakteristische histologische Bild ist durch helle epitheloide Zellen, die sogenannten Glomuszellen, gekennzeichnet (Abb. 2). Diese Zellen haben ein schwach eosinophiles Zytoplasma und einen großen ovalen blassen Kern (52, 94, 118). Oft läßt sich in beiden Glomustypen beobachten, daß die Glomuszellen von den Gefäßwänden bis ins Tumorbindegewebe reichen, das ödematös erscheint und außerdem Fibroblasten und Mastzellen aufweist. Im Unterschied zum

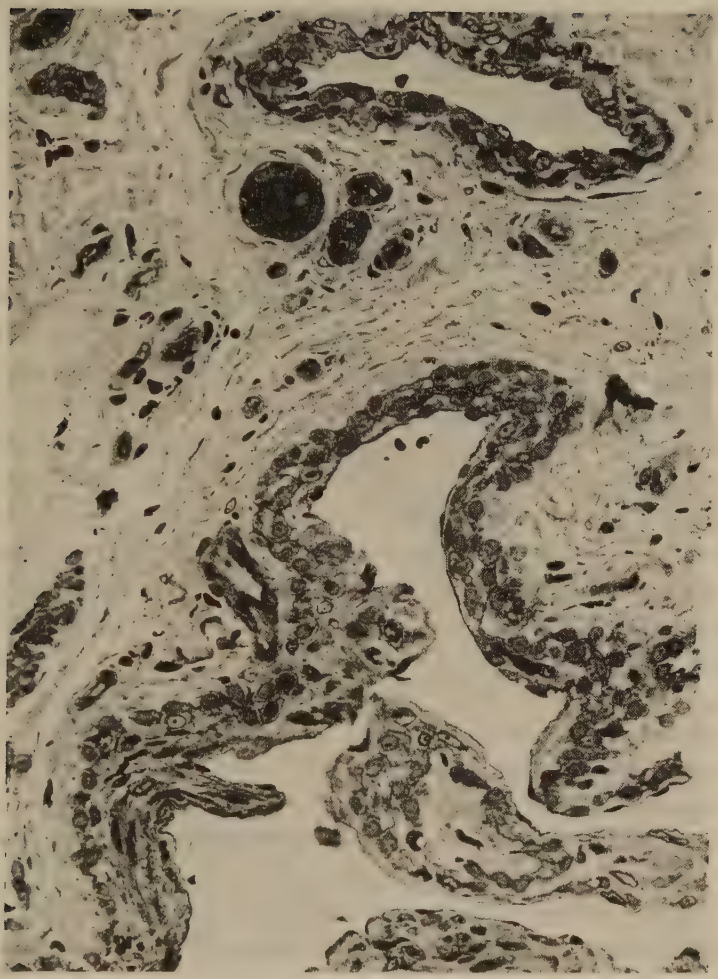

Abb. 2: Glomustumor, angiomatöser Typ, Lichtmikroskopie (Semidünnschnitt)

Zahlreiche dilatierte Gefäßräume; eine dünne Schicht von Endothelzellen ist von den charakteristischen epitheloiden Glomuszellen umgeben.

solitären Typ, bei dem die Glomuszellen sehr zahlreich sind, ist beim multiplem Typ nur eine schmale Reihe von ein bis drei Glomuszellschichten zu sehen (94, 97). Diese Glomuszellen können in seltenen Fällen sogar so spärlich werden, daß sich in manchen Tumoren des multiplen Typs keine mehr nachweisen lassen (94).

4.1.3 Elektronenmikroskopie

Bei Glomustumoren ist, wie schon erwähnt, der Nachweis von Glomuszellen das entscheidende diagnostische Kriterium (118, 152). Die eigentliche Natur dieser mit dem Lichtmikroskop leicht erkennbaren Zellen war lange Zeit ungeklärt. Es gab die widersprechenden Meinungen, daß sich die Glomuszellen entweder aus glatten Muskelzellen oder aus Perizyten ableiteten. Erst durch histochemische und vor allem elektronenmikroskopische Untersuchungen gelang es, die Ähnlichkeit der Glomuszellen mit glatten Muskelzellen festzustellen, und zwar sowohl für den solitären als auch für den multiplen Typ der Glomustumoren (42, 48, 79, 94, 107, 118, 129, 148, 151, 152).
Im einzelnen bietet sich bei elektronenmikroskopischer Untersuchung eines Glomustumors folgendes Bild: Unregelmäßig konfigurierte, blutgefüllte Hohlräume werden von dünnem Endothel ausgekleidet. Im Zytoplasma der Endothelzellen, das feinfilamentär erscheint, liegen in der Nähe der Zellmembran häufig Pinozytosevesikel, und manchmal lassen sich auch in den Endothelzellen Weibel-Palade-Körper nachweisen (152). Die meist regelmäßig geformten Endothelzellkerne können manchmal auch bizarr konfiguriert oder gelappt sein (164). An die Basalmembran, die die Begrenzung der lumenfernen Anteile der Endothelzellen bildet, grenzt Bindegewebe mit feinen Kollagenfaserbündeln. In diesem Bindegewebe

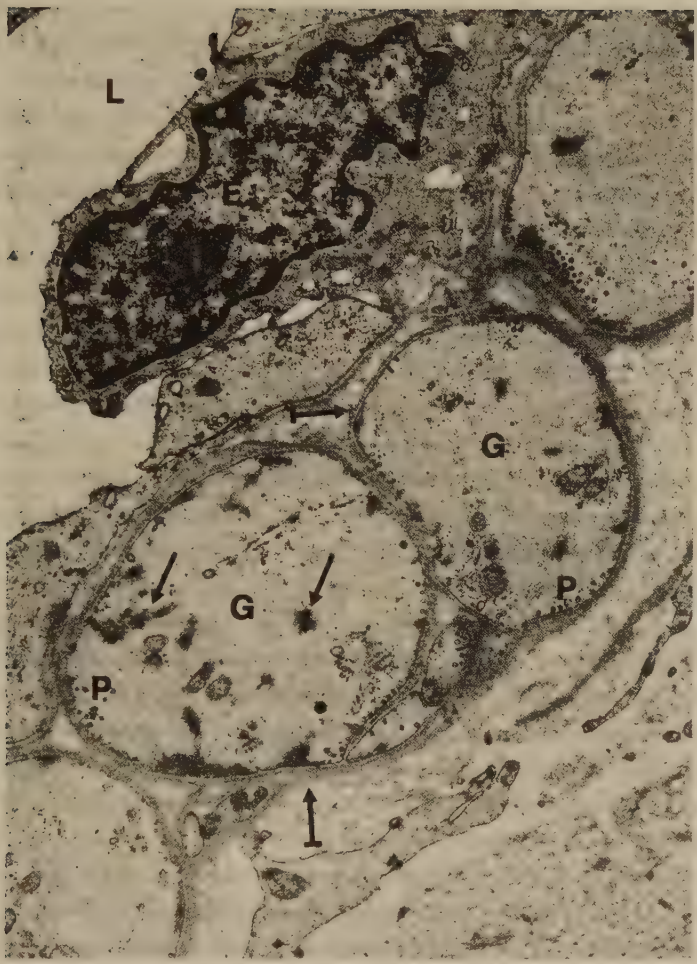

Abb. 3: Glomustumor, Elektronenmikroskopie

Glomuszellen (G) mit intrazytoplasmatischen Verdichtungen (⟶) und zahlreichen Pinozytosevesikeln (P), umgeben von einer Basallamina (⟼). Endothelzelle (E), Lumen (L).
Vergrößerung ca. 18.000 : 1

teilweise aber auch direkt an der Basallamina, liegen Glomuszellen (164). Entsprechend ihrer Verwandtschaft mit den glatten Muskelzellen, zeigen die Glomuszellen folgendes elektronenmikroskopische Bild:
Die Zellen (Abb. 3) sind von einer breiten feinfilamentären Basalmembran umgeben. Im hellen Zytoplasma, das von vielen Myofilamenten durchzogen wird, finden sich nahe der Zytoplasmamembran Pinozytosevesikel (97). Sowohl im Zytoplasma als auch manchmal direkt in die Zellmembran übergehend, zeigen die Myofilamente Bezirke mit besonders dichter Lagerung (42, 48, 94, 97, 107, 148, 152). Diese dichten Bezirke, "dense bodies" genannt, können sogar mit gleichartigen Verdichtungen in benachbarten Muskelzellen korrespondieren.
Anzufügen ist noch, daß sich im Bindegewebe Mastzellen, Histiozyten, myelinisierte oder nicht myelinisierte Nervenfasern und sogenannte Luse-bodies erkennen lassen (79, 97, 107, 148).

Es soll noch darauf hingewiesen werden, daß es vom histologischen Bild her oft schwierig ist, ein Hämangioperizytom von einem Glomustumor zu unterscheiden. Durch den elektronenmikroskopischen Nachweis der typischen Glomuszellstruktur läßt sich dagegen zuverlässig die richtige Diagnose stellen (164).

4.2 Morbus Kaposi

4.2.1 Allgemeines

Beim Morbus Kaposi handelt es sich um eine tumorähnliche Veränderung, die durch Proliferation von Spindelzellen und Gefäßbestandteilen entsteht. Dieser Prozeß kann vielerorts im menschlichen Körper auftreten, am häufigsten jedoch in der Haut. Er manifestiert sich durch Bildung von hämatomartigen Flecken oder Knoten (149).
Seit der Erstbeschreibung dieser Krankheit durch KAPOSI im Jahr 1872 als "Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut" und dann der späteren Umbenennung durch KAPOSI selbst in "Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum" (4, 105, 136), wurde für diese Krankheit eine Vielzahl von Synonymen geprägt, was nicht zuletzt als Beweis für das große Interesse gelten kann, das diesem Krankheitsbild trotz seines seltenen Auftretens entgegengebracht wird (65, 136, 149).

4.2.2 Histologie

Auch wenn das klinische Bild beim Morbus Kaposi oft charakteristisch ist, so besteht doch die Notwendigkeit, die klinische Verdachtsdiagnose durch histologische Untersuchungen zu bestätigen. Differentialdiagnostisch kommt eine größere Zahl von Krankheiten in Frage, wie etwa andere angiomatöse Läsionen, z.B. Angiosarkome, Granuloma pyogenicum, Angiokeratome, Glomustumoren, sowie Krankheiten mit Granulombildung wie Sarkoidose, Tuberkulose, Syphilis und schließlich Karzinommetastasen und Lymphome (52, 65, 133, 149).

Das histologische Bild, das sehr variabel sein kann, sogar in verschiedenen Schnitten der selben Läsion (65), läßt sich wie folgt charakterisieren:
Normalerweise liegen die neoplastischen Zellen im mittleren oder unteren Korium. Je nach Überwiegen einer Zellart, von Gefäßbestandteilen, fusiformen Zellen oder entzündlichen Zellen kann man verschiedene histologische Varianten unterscheiden. Die Lagerung von Erythrozyten außerhalb von Gefäßen in Spalten zwischen unregelmäßigen Bündeln spindelförmiger Zellen und Pigmentablagerungen sind bezeichnend. Den Spalten fehlt eine endotheliale Begrenzung, und mit Eisenfärbungen lassen sich die Pigmentablagerungen als Hämosiderin identifizieren (65).
In frühen Läsionen tritt ein entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten, Histiozyten, Plasmazellen und gelegentlich auch Mastzellen in Erscheinung, das von einer großen Zahl von stark gefüllten Blutgefäßen umgeben wird und Ähnlichkeit mit Granulationsgewebe aufweist (65). Später beherrschen dann Blutgefäße das Bild. Plumpe Endothelzellen mit pleomorphen Kernen ragen in die Gefäßlumina, die gewöhnlich Erythrozyten enthalten.
Bei Vorherrschen von fusiformen Zellen mag es Schwierigkeiten bereiten, das histologische Bild eines Morbus Kaposi von dem eines Dermatofibroms oder dem eines Fibrosarkoms abzugrenzen, bei denen eine Fibrozytenproliferation vorliegt. Jedoch sind die Spindelzellen beim Morbus Kaposi prinzipiell größer als normale Fibrozyten, ihre Kerne sind pleomorph, und gelegentlich sind auch Mitosen sichtbar (65).

4.2.3 Elektronenmikroskopie

Seit der ersten Beschreibung des Krankheitsbildes blieb offen, welcher Herkunft die charakteristischen spindelförmigen Tumorzellen sind. Mit den üblichen Methoden durchgeführte Untersuchungen ergaben widersprüchliche Ergebnisse. Man hoffte, mit Hilfe der Elektronenmikroskopie eindeutige Erkenntnisse zu gewinnen. Jedoch ähnlich wie die histologischen und histochemischen (14, 61, 65), führten die elektronenmikroskopischen Untersuchungen zu keiner Übereinstimmung (94, 105). Auf die Frage nach der Herkunft der spindelförmigen Tumorzellen wurden folgende Zellarten genannt: Schwannzellen, Perizyten, Fibroblasten und "retikulohistiozytäre" Zellen (14, 42, 61, 105, 112, 117).

Nach neueren Untersuchungen (14) läßt sich das ultrastrukturelle Bild eines Morbus Kaposi folgendermaßen beschreiben:
Es finden sich im Korium Züge von dicht aneinanderliegenden, spindelförmigen, von einer Basallamina eingefaßten Zellen mit großen Kernen. Während bei älteren Läsionen die Kapillaren relativ normal erscheinen, fallen bei jüngeren Läsionen unreif wirkende Gefäße mit teilweise fehlendem oder nur schwach entwickeltem Lumen auf. Diese Gefäße werden von einer Basallamina und auch von Perithelzellen umgeben, die teilweise in so engen Kontakt mit den Endothelzellen treten, daß eine Abgrenzung manchmal unmöglich wird. Nekrobiose ist vereinzelt sichtbar, d.h. man findet pyknotische hyperchromatische Kerne, vereinzelte Zytolyse und teilweise den Verlust der Basallamina. Ebenso finden sich regelmäßig Erythrozyten in verschiedenen Stadien ihrer Auflösung. Außer diesen Strukturen sind noch vereinzelt Mastzellen, Makrophagen, Lymphozyten und fibroblastoide

Zellen sichtbar. Diese relativ uncharakteristischen Zellen haben große bis mittelgroße, ovale, manchmal auch längliche Kerne. Das Zytoplasma ist oft nur in Form eines schmalen Saumes ausgebildet, in dem Mitochondrien und Ribosomen regelmäßig vorkommen, endoplasmatisches Retikulum jedoch nicht immer vorhanden ist. Selten werden "dense bodies" und Vesikel, jedoch nie Filamente beobachtet.
Die als eigentliche Tumorzellen geltenden Spindelzellen haben große Kerne mit hypertrophen, manchmal auch multiplen Nukleolen. Die Form der Kerne ist unterschiedlich, oval und bizarr, und oft sind Einschnürungen und Zytoplasmainvaginationen zu beobachten. Zahlreiche Ribosomen, Mitochondrien und pinozytotische Vesikel sind vorhanden, weniger häufig dagegen ausgeprägtes endoplasmatisches Retikulum und Golgikomplexe sowie Glykogengranula. Filamente treten charakteristischer Weise parallel zur Längsachse auf, und Weibelsche Körperchen sind in den Zellen kapillarartiger Strukturen mit vorhandenem Lumen zu finden. Die Spindelzellkomplexe werden im allgemeinen als Ganzes von einer Basallamina umfaßt.

Aber nicht nur zur Aufklärung der Ultrastruktur und der Histogenese des Morbus Kaposi wird das Elektronenmikroskop eingesetzt, sondern es kann, wie aus der Literatur (155) hervorgeht, auch zur Diagnosestellung nützliche Beiträge leisten. Es wird darauf hingewiesen, daß zwar der Morbus Kaposi, manifestiert er sich mit knotigen Läsionen, ein gut erkennbares Bild bietet, daß aber ein frühes Stadium mit fleckigen Läsionen nicht sicher zu diagnostizieren ist.
Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung derartiger Läsionen bietet sich folgendes Bild:

Die Gefäßzellen zeigen anwachsende Zytoplasmaaktivität, wie sich durch vergrößerte Zellorganellen, irreguläre Zellmembranen und hervorstechendes Chromatin in den Kernen zeigt. Im allgemeinen ist die Phagozytose in den Endothelzellen und den Perizyten dieser Gefäße zwar stark entwickelt, Erythrozytenphagozytose aber nicht. Gelingt es mit dem Elektronenmikroskop die Erythrozytenphagozytose bei endothelialen oder perithelialen Zellen nachzuweisen, so kann die Diagnose eines frühen fleckigen Stadiums eines Morbus Kaposi mit großer Sicherheit gestellt werden.

4.3 Hämangiosarkom

4.3.1 Allgemeines

LEVER (94) unterscheidet zwei Arten des Hämangiosarkoms, nämlich das maligne Hämangioendotheliom und das maligne Hämangioperizytom.
Das Hämangioendotheliom tritt vorwiegend bei älteren Leuten im Gesicht oder auf der Kopfhaut auf, von wo es sich allmählich weiter ausbreitet (47, 64, 94, 123, 131, 149). Metastasen können relativ spät in den zervikalen Lymphknoten oder hämatogen in Lunge und Leber auftreten (94, 131).
Das Hämangioperizytom hat seinen bevorzugten Sitz in der Haut, dem subkutanen Gewebe und der Muskulatur (94). Metastasen, die lymphogen oder hämatogen, dann meistens in der Lunge entstehen können, treten etwa in 20% der Fälle auf (94). Insgesamt gesehen bietet das Hämangioperizytom klinisch ein recht unspezifisches Bild (4, 7, 94).

4.3.2 Histologie

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung eines Hämangioperizytoms bietet sich folgendes Bild:
Kapillarlumina, begrenzt von einer Endothelzellschicht sind umgeben von unregelmäßig proliferierenden, eng beieinanderliegenden Perizyten mit ovalen oder spindelförmigen Kernen (6, 54, 94, 103). Die Tumorzellen zeigen gewöhnlich Kernpolymorphismus und viele Mitosen (103). Eine Retikulinfärbung erweist sich zur Diagnosestellung oft sehr nützlich, da Retikulinfasern das Kapillarendothel oder auch netzartig die Tumorzellen umgeben (94, 103, 107, 131, 142). Auch dann, wenn das Hämangio-

perizytom invasives Verhalten zeigt, sind die Tumoren doch meistens von einer Kapsel umgeben.

Das typische histologische Bild eines Hämangioendothelioms wird geprägt durch die atypischen Endothelzellen, die in verschiedenen Erscheinungsformen und mit vielen Mitosen (123) zwischen die Kollagenbündel der Dermis infiltrieren und manchmal auch die kollagenen Fasern zu bedecken scheinen (103). Auch beim Hämangioendotheliom kann eine Retikulinfärbung wesentlich zur Diagnosestellung beitragen, indem die die Endothelzellen umgebenden Retikulinfasern nachgewiesen werden (94, 131). Die Formation der oft nur unvollständig ausgebildeten Gefäßlumina ist je nach Reifegrad des Tumors sehr verschieden (94, 103).

4.3.3 Elektronenmikroskopie

Zu den mit der lichtmikroskopischen Untersuchung erhaltenen Diagnosekriterien kommen durch den Einsatz des Elektronenmikroskops zwei weitere Kriterien, nämlich das zytologische Bild und die Anordnung der Zellen. Im einzelnen bietet sich bei der elektronenmikroskopischen Betrachtung eines Hämangioperizytoms folgendes Bild (122): Die um die Gefäße gruppierten Tumorzellen erscheinen fast einförmig rund oder leicht oval, ohne Zellausläufer (107). Die unregelmäßig konfigurierten Kerne besitzen ein oder zwei Nukleolen (107). Im Zytoplasma befinden sich kleine Mitochondrien, etwas endoplasmatisches Retikulum und viele Ribosomen. Zahlreiche Blutgefäße aller Größen sind erkennbar, die von einer einzelnen dünnen Endothelschicht begrenzt werden (Abb. 4 und Abb. 5). Oft sind Kanäle, teilweise ohne Lumen und in einigen Gefäßwänden Fenestrierungen erkennbar.

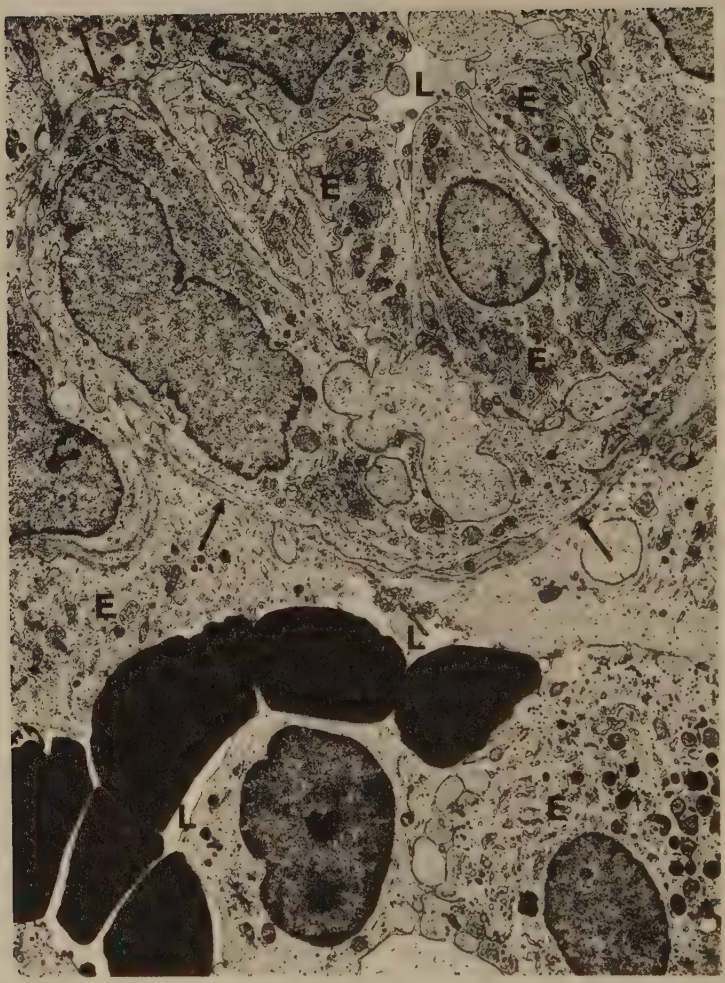

Abb. 4: Hämangiosarkom, Elektronenmikroskopie

Aus atypischen Endothelzellen (E) gebildete Gefäße, z.T. mit Erythrozyten (Er) gefüllt. Lumen (L), Basallamina (⟶).

Vergrößerung ca. 6.000 : 1

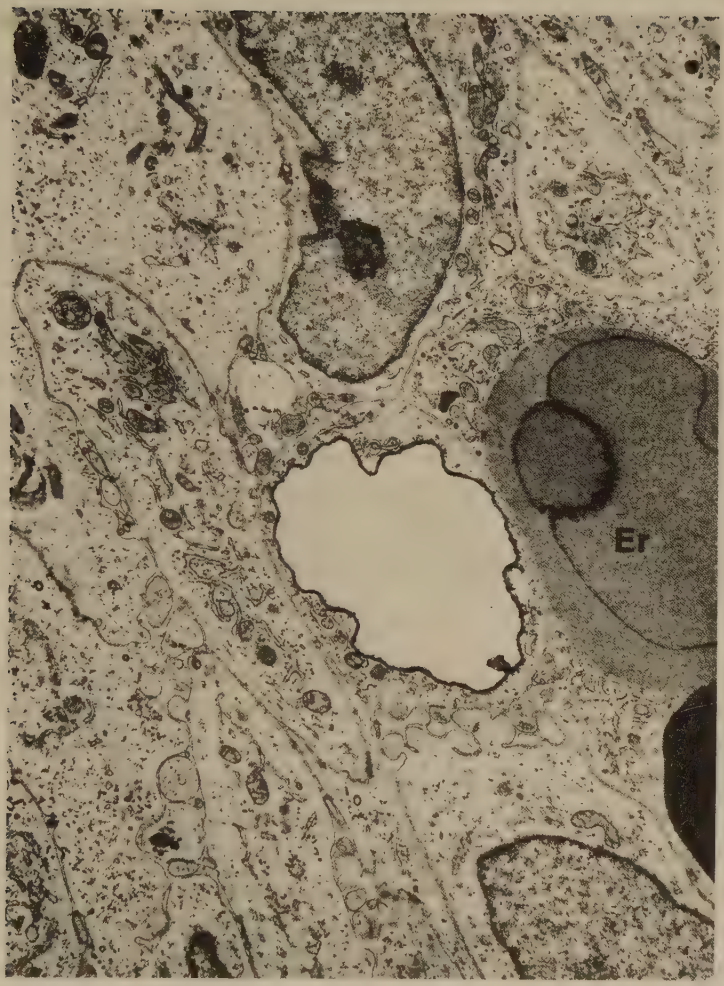

Abb. 5: Hämangiosarkom, Elektronenmikroskopie

Die atypischen Endothelzellen zeigen Erythrozytenphagozytose (Er).

Vergrößerung ca. 8.000 : 1

Alle Gefäße sind von einer großen Menge extrazellulären Materials umgeben. Anzumerken ist noch, daß in einigen Arbeiten (54, 89, 142) darauf hingewiesen wird, daß, wie sich im elektronenmikroskopischen Bild zeigt, eine große Ähnlichkeit zwischen Tumorzellen und glatten Muskelzellen besteht.

Das elektronenmikroskopische Bild eines Hämangioendothelioms läßt sich wie folgt beschreiben (122): Zwischen den Gefäßen liegen unregelmäßig angeordnet die Tumorzellen, wobei in vielen von ihnen fibrilläre Strukturen erkennbar sind. Das überschießende Wachstum dieser Tumorzellen, d.h. der Endothelzellen macht das Charakteristische dieses Tumors aus. Die Endothelzellen haben ein ziemlich dichtes Zytoplasma mit vielen kleinen Mitochondrien. Die Kerne wirken etwas verzerrt, und die Zytoplasmaränder sind in vielen kleinen Fortsätzen ausgezogen (142).

Abschließend läßt sich zusammenfassen: Während die Endothelzellen eines Hämangioperizytoms in Struktur und Anordnung entlang der Gefäße normal erscheinen (54), treten die Endothelzellen eines Hämangioendothelioms in wesentlich größerer Zahl, mit vermehrtem Zytoplasma, mit vielen Zellausläufern und unregelmäßig konfiguriertem Rand auf (122, 142). Ein weiteres wichtiges diagnostisches Kriterium ist das Verhältnis zwischen dem Raum, den die Tumorzellen einnehmen, zu dem Raum des extrazellulären Gewebes. Während beim Hämangioperizytom nur eine relativ dünne Schicht die Gefäße umgibt und einzelne Tumorzellgruppen voneinander trennt, ist beim Hämangioendotheliom das extrazelluläre Material in wesentlich größerem Ausmaß vorhanden und trennt jede Zelle von der anderen.

Mit Hilfe dieses charakteristischen ultrastrukturellen Bildes kann, so wird in der Literatur (122) hingewiesen, die Diagnose Hämangioperizytom oder Hämangioendotheliom sicher gestellt werden.

4.4 Angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie

4.4.1 Allgemeines

Das Krankheitsbild der angiolymphoiden Hyperplasie mit Eosinophilie wird hier im Kapitel der Gefäßtumoren dargestellt, obwohl bisher strittig ist, ob es sich um Gefäßtumoren mit entzündlicher Komponente oder um eine Entzündung mit reaktiver Gefäßproliferation handelt.

Dieses Krankheitsbild, das 1948 erstmals von KIMURA beschrieben, und seitdem von mehreren Autoren mit verschiedenen Bezeichnungen belegt worden ist, wird nun einem Vorschlag von WELLS und WHIMSTER (156) zufolge einheitlich mit angiolymphoider Hyperplasie mit Eosinophilie bezeichnet (22, 86, 94, 163).
Diese seltene Krankheit (22, 75, 78), deren Ätiologie unbekannt ist (86), ist klinisch durch kutan bis subkutan gelegene Knoten gekennzeichnet (35), die sowohl multipel als auch solitär auftreten können (86, 94, 100).

Trotz der hohen Rezidivraten (86), die nach jeder Behandlungsmethode zu verzeichnen sind, handelt es sich bei der angiolymphoiden Hyperplasie um eine benigne Erkrankung (32, 35, 78, 100, 124). Dies macht eine genaue Abgrenzung zu ähnlichen, jedoch malignen Erkrankungen, wie etwa dem malignen Hämangioendotheliom nötig (78, 86, 94, 124). Daneben sind klinisch differentialdiagnostisch noch das eosinophile Granulom, Lymphozytome und Lymphome, das atypische Granuloma pyogenicum, das angiomatöse lymphoide Hamartom, sowie persistierende Insektenstichreaktionen abzugrenzen (75, 86, 156).

4.4.2 Histologie

Die lichtmikroskopische Untersuchung von Tumoren bei angiolymphoider Hyperplasie ergibt ein charakteristisches histologisches Bild (Abb. 6):
Es lassen sich dabei zwei Komponenten unterscheiden, eine vaskuläre und eine zelluläre (32, 94, 100), die jeweils verschieden stark ausgeprägt sind (100, 156). Die vaskuläre Komponente umfaßt dickwandige, gut differenzierte Kapillaren, verzweigte, unreife, von großen Endothelzellen ausgekleidete Kapillarlumina (75, 78) und Züge von Endothelzellen, die manchmal kleine zentrale Lumina aufweisen (86, 94, 100). Mitosen lassen sich vereinzelt erkennen (86, 124). Die zelluläre Komponente besteht aus ausgedehnten Infiltraten von Lymphozyten, Histiozyten und zahlreichen Eosinophilen (22, 32, 35, 75, 94). Oft sind auch zahlreiche Lymphfollikel mit Keimzentren zu beobachten (35, 94, 100). Eine Vermehrung der Retikulinfasern im Bereich des Tumors kann nachgewiesen werden (78, 86, 156).

4.4.3 Elektronenmikroskopie

Die recht spärlichen Berichte über elektronenmikroskopische Untersuchungen von Tumoren bei angiolymphoider Hyperplasie mit Eosinophilie bestätigen die lichtmikroskopische Beurteilung dieser Tumoren als vasoproliferative Läsionen mit ungewöhnlicher entzündlicher zellulärer Antwort (32). Auch elektronenmikroskopisch lassen sich eine Gefäß- und eine Zellkomponente unterscheiden (22, 163).
Die endotheliale Natur der die Gefäßlumina begrenzenden Zellen, mit ihren ungewöhnlichen Charakteristika konnte elektronenmikroskopisch abgesichert werden (Abb. 7, 163).

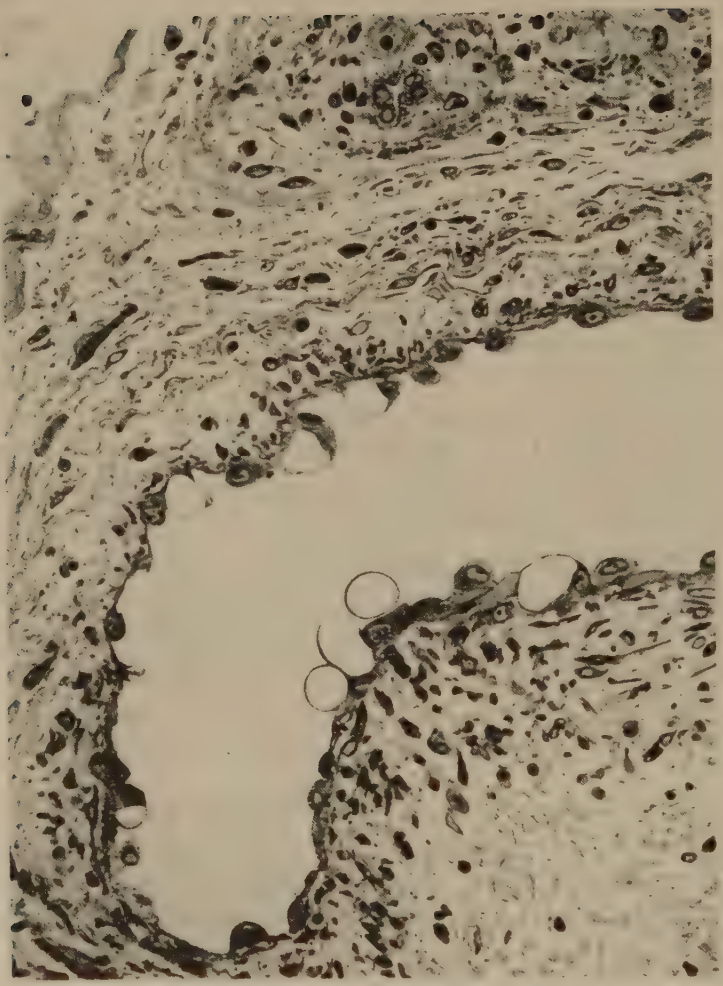

Abb. 6: Angiolymphoide Hyperplasie, Lichtmikroskopie (Semidünnschnitt)

Teil einer Kapillare mit bizarr konfigurierten Endothelzellen. Aus (163)

Abb. 7: Angiolymphoide Hyperplasie, Elektronenmikroskopie

Intrazytoplasmatische Vakuolen verschiedener Größe in Endothelzellen.
Vergrößerung ca. 8.000 : 1
Aus (163)

Diese Zellen weisen verschiedenartige Konfigurationen, Vorwölbungen in das Lumen und manchmal gelappte Kerne auf (163). Ihr Zytoplasma enthält feine Fibrillen, Pinozytosevesikel und viele kleine, vereinzelt auch große Vakuolen (163). Bemerkenswert ist der Hinweis auf die Anwesenheit von großen Bündeln intrazytoplasmatischer Filamente in den Endothelzellen (22, 32). Die verschieden großen und verschieden lokalisierten Bündel nehmen manchmal die gesamte Länge von Endothelzellen ein. Zusätzlich sind noch elektronendichte Stäbchen zu beobachten, die eine innere Struktur von kleinen Tubuli aufweisen, und die als endothelzelltypische Organellen von WEIBEL und PALADE beschrieben worden waren (32). Eine manchmal auch mehrschichtige Basallamina umgibt die Gefäße (22, 32). Glatte Muskelzellen sind vorhanden (22, 86). Das gemischt entzündliche Infiltrat ist in enger Verbindung zu den Gefäßen gelegen. Es besteht hauptsächlich aus Lymphozyten, weniger Histiozyten (86) und vielen Eosinophilen (32, 163).

5. Synovialome

5.1 Allgemeines

Unter dem Begriff Synovialom faßt man Tumoren zusammen, die von synovialem Gewebe der Gelenkkapsel, der Schleimbeutel und der Sehnenscheiden ihren Ausgang nehmen (88, 160).
Da neben der Abgrenzung zwischen benignen und malignen Erscheinungsformen des Synovialoms auch noch auf histologischer Basis die Differenzierung zwischen riesenzellhaltigen und riesenzellfreien Synovialomen möglich ist, werden vier verschiedene Typen unterschieden (88, 160): Das benigne riesenzellfreie Synovialom, das benigne riesenzellhaltige Synovialom, das maligne riesenzellfreie Synovialom und das maligne riesenzellhaltige Synovialom, wobei die malignen Typen auch mit Synovialsarkom bezeichnet werden.
Die Synovialsarkome, die bevorzugt bei jungen Menschen (3, 6, 33) und etwas häufiger bei Männern als bei Frauen auftreten (3, 33, 41), neigen zu lymphogenen und hämatogenen Metastasen und auch zu lokalen Rezidiven (6, 33, 41, 88), was als Therapie ausgedehnte Exzisionen bzw. Amputationen erforderlich macht (33, 41). Die Fünfjahresüberlebensrate wird zwischen 35 und 40% (33, 41), teilweise (6) auch niedriger angegeben.

Da das klinische Bild allein keine sichere Diagnose und auch keine Unterscheidung zwischen einem benignen und einem malignen Prozeß zuläßt, ist auf jeden Fall bei verdächtigen Läsionen zur Klärung der Diagnose eine Probeexzision und eine entsprechende histologische Untersuchung nötig (88). Differentialdiagnostisch sind dabei neben chronisch entzündlichen Vorgängen, Ganglien,

Chondrome, Synovialzysten, Fremdkörpergranulome und anderes zu berücksichtigen (88, 160).
Anzumerken ist noch, wie GABBIANI (39) schreibt, daß die frühere Literatur zu diesem Thema nicht nur spärlich, sondern auch widersprüchlich ist.

5.2 Benignes Riesenzellsynovialom

5.2.1 Histologie

Das lichtmikroskopische Bild des benignen Riesenzellsynovialoms wird von WOLFF und BRAUN-FALCO (160) folgendermaßen beschrieben: Als Zelltypen können fibrozyten- bzw. fibroblastenartige Zellen, makrophagenartige (histiozytoide) Zellen und Riesenzellen unterschieden werden. Die Zellanordnung führt zur mehr oder minder starken Ausbildung von spaltförmigen, tubulären oder zystischen Hohlräumen und pseudoepithelialen Strukturen. Insgesamt zeigt der Tumor mit bindegewebiger Kapsel, Septen und läppchenartiger Organisation von synovialen Strukturen und Tumorstroma einen organoiden Aufbau.
Es wird darauf hingewiesen, daß die Diagnose des benignen Riesenzellsynovialoms aufgrund des im allgemeinen charakteristischen und einheitlichen histologischen Bildes keine Schwierigkeiten bereitet.

5.2.2 Elektronenmikroskopie

Auch bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung, die eine gewisse Ähnlichkeit in der Struktur zwischen Tumor und normalem Synovialgewebe ergibt, so daß die Zuordnung dieses Tumors zur Synovia weiter gestützt wird, lassen sich die lichtmikroskopisch erkannten Zellarten unterscheiden.

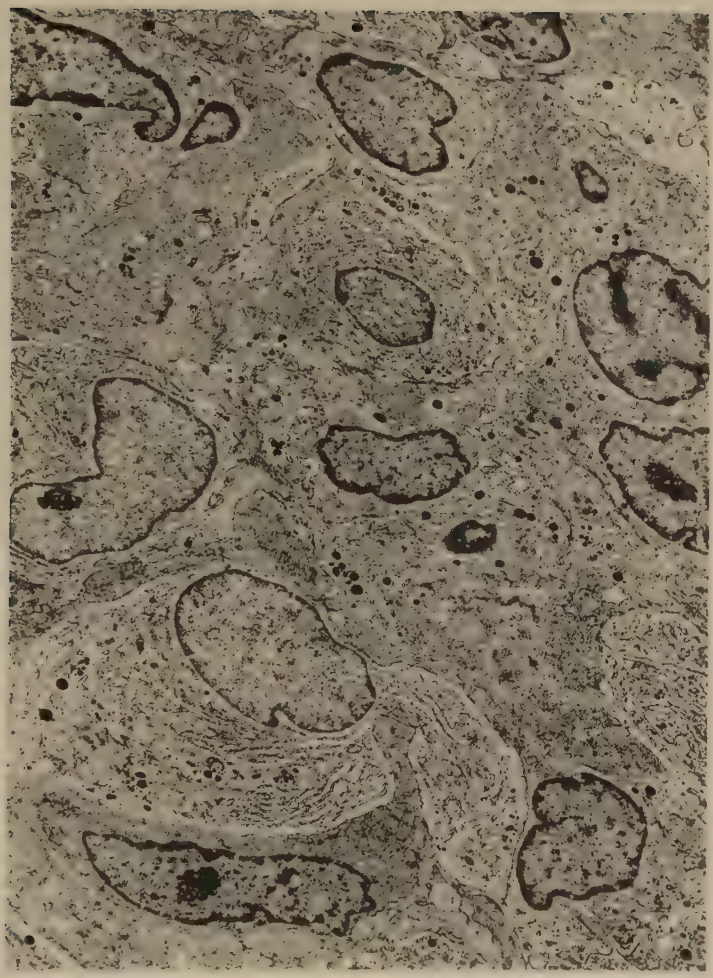

Abb. 8: Benignes Riesenzellsynovialom, Elektronenmikroskopie

Die Zellen stellen vorwiegend Übergangsformen zwischen makrophagenartigen ("histiozytoiden") und fibroblastenartigen Zellen dar. Stellenweise enge Zusammenlagerung der Zellen, andernorts interzellulär Bündel kollagener Fibrillen.
Vergrößerung ca. 5.000 : 1
Aus (160)

Abb 9: Benignes Riesenzellsynovialom, Elektronenmikroskopie

Die Tumorzellen sind in typischer Weise durch Interdigitationen eng miteinander verzahnt. Im feinfilamentären Zytoplasma finden sich zahlreiche elektronendichte Granula. Zwischen den Zellen z.T. hyalinisiertes Kollagen.
Vergrößerung ca. 18.000 : 1
Aus (160)

Bei den fibrozyten- bzw. fibroblastenartigen Zellen läßt sich als typisches Charakteristikum ein ausgedehntes rauhes endoplasmatisches Retikulum erkennen, daneben finden sich auch zahlreiche freihe Ribosomen, Polysomen und einzelne Mitochondrien (Abb. 8).
Die uneinheitlich konfigurierten makrophagenartigen Zellen fallen durch zahlreiche elektronendichte membranumgebene Granula auf (Abb. 9), die vor allem in der Nähe des reichlich entwickelten Golgi Komplexes liegen. Vereinzelt sind noch Glykogengranula, Autophagosomen und Pinozytosebläschen erkennbar.
Die unregelmäßig konfigurierten Riesenzellen besitzen eine auffallend große Zahl von Mitochondrien mit uneinheitlicher Form und Größe. Daneben zeigen die zahlreichen Kerne und auch das Zytoplasma alle Charakteristika hoher Aktivität mit hervortretenden Nukleolen, randständigem Chromatin und Kernporen.
Die Tumorzellen liegen meist in Gruppen, die von Kollagenfaserbündeln umgeben sind. Bemerkenswert ist häufig eine enge Zusammenlagerung benachbarter Zellen (Abb. 8), wobei die starke Verzahnung ihrer Zellmembranen (Abb. 9) und die Bildung kleiner interzellulärer Hohlräume insgesamt ein drüsenepitheliales Bild ergibt.

5.3 Synovialsarkom

5.3.1 Histologie

Charakteristisch für das lichtmikroskopisch erkennbare Bild eines Synovialsarkoms ist das Auftreten zweier Zelltypen (3, 33). Es handelt sich dabei entweder um einen fusiformen Zelltyp, der im Erscheinungsbild einem embryonalen Fibroblasten gleicht oder um einen pseudoepithelialen oder epitheloiden Typ (3). Die fusiformen Zellen herrschen meistens vor, so daß sich oft ein

fibrosarkomähnliches Bild ergibt.
Bei den selteneren Tumoren, bei denen die pseudoepithelialen Zellen, die kuboid oder zylindrisch sind und die drüsige, tubuläre, papilläre oder strangähnliche Formationen und Spalten bilden, überwiegen, läßt sich das histologische Bild eher mit dem eines metastasierenden Adenokarzinoms vergleichen (3). Sowohl im Lumen der drüsigen Strukturen, als auch im Tumorstroma läßt sich Schleim nachweisen (3), und außerdem sind in einem Teil der Tumoren Gebiete mit Hyalinisation, Kalzifikation und mit knöcherner oder knorpeliger Metaplasie erkennbar (33).

5.3.2 Elektronenmikroskopie

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen von GABBIANI et al. (39) brachten folgende Ergebnisse:
Es läßt sich eine große Übereinstimmung zwischen lichtmikroskopischem und elektronenmikroskopischem Bild feststellen, da sich auch bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung der charakteristische Tumoraufbau aus zwei Zelltypen bestätigte. Die fibroblastenähnlichen Zellen scheinen auch fibroblastenähnliche Funktionen zu besitzen, ohne jedoch völlig die klassische Morphologie echter Fibroblasten aufzuweisen. Die Unterschiede liegen in der Kernform, der großen Anzahl von intrazytoplasmatischen Mikrofilamenten, dem Fehlen von gut entwickeltem Ergastoplasma, dem Vorhandensein von speziellen Zellverbindungen wie Maculae adhaerentes, Desmosomen und Zellausläufern.
Als weitere Ergebnisse der elektronenmikroskopischen Untersuchungen werden noch der Nachweis einer Basallamina zwischen dem Epithel- und dem Stromateil des Tumors, sowie die Existenz von amorphem Material, von

Mikrofibrillen und dünnen Fibrillen ohne Periodik im Extrazellulärraum angegeben.

5.4 Zusammenfassung

Die Auswertung der nicht sehr zahlreichen Berichte, die sich mit der Elektronenmikroskopie von Synovialomen beschäftigen, brachte ein übereinstimmendes Ergebnis. Es kann zusammenfassend ausgesagt werden, daß die elektronenmikroskopischen Untersuchungen die lichtmikroskopischen Untersuchungen von benignen und malignen Synovialomen weitgehend bestätigen. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen erbrachten zwar einen tieferen Einblick in die Ultrastruktur der Tumorzellen, doch sind damit keine neuen Diagnosekriterien aufgedeckt worden. Die Elektronenmikroskopie konnte aber die Zuordnung dieser Tumoren zur Synovia bestätigen.

6. Histiocytosis X

6.1 Allgemeines

Die Bezeichnung Histiocytosis X ist ein Sammelbegriff für drei Krankheiten, nämlich die Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung, die Hand-Schüller-Christian-Erkrankung und das eosinophile Granulom (46, 110, 159, 161, 167). Seit 1953 existiert der Begriff Histiocytosis X, von LICHTENSTEIN (95) geprägt, als Oberbegriff. Gemeinsam ist diesen drei Krankheiten eine charakteristische Histiozytenproliferation mit Einlagerung von Cholesterinestern in die Histiozyten und eine noch ungeklärte Ätiologie (5, 94, 110, 161, 162). Unterschiede ergeben sich jedoch im Manifestationsalter, im klinischen Bild, im Verlauf und in der Prognose, wobei die Übergänge fließend sind (94). Daß die Zusammenfassung der drei Krankheiten dennoch gerechtfertigt ist, hat nicht zuletzt die Elektronenmikroskopie ergeben (46, 110, 162).

Morbus Abt-Letterer-Siwe

Als aleukämische Retikulose wurde dieses Krankheitsbild 1924 von LETTERER beschrieben, 1933 von SIWE zusammenfassend dargestellt und 1963 von ABT von den eigentlichen Retikulosen getrennt (110).
Heute stellt sich uns die Krankheit wie folgt dar:
Es handelt sich um das ernsteste Krankheitsbild der Histiocytosis X Gruppe. Der Verlauf ist akut, das Manifestationsalter liegt in den ersten Lebensjahren, meist in den ersten neun Lebensmonaten. Die Prognose ist ohne Therapie meist letal, bei frühzeitiger Therapie jedoch ist in ca. 70% der Fälle eine Heilung zu erwarten (110, 159, 162, 167).

An Symptomen kann man beim Morbus Abt-Letterer-Siwe septisches Fieber, Gewichtsverlust, Splenomegalie, Hepatomegalie, Lymphadenopathie, Lungenmitbeteiligung, Anämie und Eosinophilie anführen. Kutane Veränderungen sind oft vorhanden, auch mit Mundschleimhautbeteiligung und Blutungsneigung. Die Hautveränderungen können auch an eine seborrhoische Dermatitis oder an einen Morbus Darier erinnern (20). Histologisch fällt eine proliferative Reaktion bei einem fast rein histiozytären Infiltrat auf (94, 110).
Diese Erkrankung erfordert zytostatische Therapie. Angewendet werden z.B. Vinca-Alkaloide, wie etwa Vinblastin und Vincristin (45, 98, 162). Eine sichere und frühzeitige Diagnose ist deshalb erforderlich.

Morbus Hand-Schüller-Christian

Seit 1893 ist die typische Trias von Landkartenschädel, Exophthalmus und Diabetes insipidus, die damals von HAND noch als Tbc fehlgedeutet wurde, bekannt; SCHÜLLER beschrieb 1915 den Landkartenschädel, und CHRISTIAN erarbeitete 1920 eine zusammenfassende Darstellung dieser Krankheit (110).
Der Verlauf ist subakut bis chronisch progredient. Das Manifestationsalter liegt in der Kindheit, manchmal auch später. Die Mortalität ohne Therapie wird mit 30 - 50% angegeben (94, 110).
Die typischen klinischen Veränderungen sind die schon erwähnte Trias, sowie manchmal noch Infantilismus, chronische Otitis media, häufig Vergrößerung von Leber, Milz und Lymphknoten und in einem Drittel der Fälle auch Lungenbeteiligung. Kutane Veränderungen sind etwa in einem Drittel der Fälle zu verzeichnen (94) und zwar im Kapillitium, im Gesicht, im Nacken, am Stamm, in den Axillen und in der Genitoanalregion (161). Es treten

auch xanthomatöse Läsionen auf. Skelettbeteiligung ist häufig, die Herde sind meist multipel (110). In der Histopathologie ist die xanthomatöse Reaktion vorherrschend.

Eosinophiles Granulom

Die dritte Krankheitsform des Histiocytosis X Komplexes ist die am leichtesten verlaufende Form. Sie ist eher chronisch. Befallen werden ältere Kinder und junge Erwachsene. 70% der Patienten sind unter 20 Jahre alt (110). Die Prognose ist insgesamt gut. Es treten häufig Knochentumoren auf, und manchmal sind auch Leber, Milz, Lunge oder Gehirn beteiligt. Veränderungen an Haut und Mundschleimhaut können ebenfalls vorhanden sein (94). Die Skelettläsionen sind solitär oder in kleiner Anzahl vorhanden. In der Histopathologie erkennt man besonders eine granulomatöse Reaktion mit zahlreichen Eosinophilen im Infiltrat (110).
Bei Vorhandensein der bereits beschriebenen typischen Veränderungen der inneren Organe und der Haut bereitet die Diagnose der Histiocytosis X keine Schwierigkeiten. Jedoch kann die richtige Diagnosestellung bei nicht voll ausgeprägtem Bild, wie z.B. bei Krankheitsbeginn, bei oligosymptomatischen Formen oder bei überhaupt nicht spezifischen Symptomen sehr schwierig sein (5, 161, 162). Man benötigt zur Bestätigung weitere Diagnosemöglichkeiten.

6.2 Histologie

Die Aufmerksamkeit bei der lichtmikroskopischen Untersuchung richtet sich auf die spezifischen Infiltratzellen. Es handelt sich um große atypische Histiozyten mit reichlich eosinophilem Plasma, nierenförmigem Kern

und einem oder mehreren Nukleolen (37, 111, 159).
Wie schon bei der Beschreibung der einzelnen Histiocytosis X Formen erwähnt, zeigt das histiozytäre Infiltrat drei Varianten, die im Normalfall jeweils einem der drei Krankheitsbilder zugeordnet werden können. Allerdings sind dabei die Übergänge so fließend, daß jede Histiocytosis X Form mit jeder dieser Varianten einhergehen kann (94).
Die proliferative Reaktion, oft bei Morbus Abt-Letterer-Siwe vorherrschend, ist durch ein sehr dichtes bandförmiges Infiltrat von fast ausschließlich Histiozyten gekennzeichnet. Dies kann knapp unter der Epidermis liegen oder aber bis tief in das Epithel eindringen. Manchmal sind auch den Pautrier-Mikroabszessen ähnliche intraepidermale Zellnester der atypischen Histiozyten zu finden (21, 110, 159).
Die xanthomatöse Reaktion, meistens bei Morbus Hand-Schüller-Christian, weist zahlreiche Schaumzellen und Histiozyten, aber auch Eosinophile und vielkernige Riesenzellen auf. Auch hier besteht ein Epidermotropismus des Infiltrats (110).
Bei der granulomatösen Reaktion, vorherrschend beim eosinophilen Granulom, finden sich bis tief in die Dermis einwandernde Histiozytenverbände. Dazwischen liegen auch unregelmäßig konfigurierte vielkernige Riesenzellen, Neutrophile, lymphoide Zellen und Plasmazellen (110).
Anzufügen wäre noch, daß sich enzymhistochemisch ein Reichtum an unspezifischen Esterasen und saurer Phosphatase nachweisen läßt (91, 110).

6.3 Elektronenmikroskopie

Bei der elektronenoptischen Untersuchung zeigen die atypischen Histiozyten der Histiocytosis X ein charakteristisches Bild: Die Kernstruktur erscheint stark

gelappt oder nierenförmig (Abb. 10) mit deutlicher Kernmembran und ein bis zwei Nukleolen. Die Plasmamembran besitzt gröbere unregelmäßige Zellfortsätze und zahlreiche pseudopodienartige Ausläufer (21, 102, 159, 161, 162). Der Golgiapparat ist deutlich ausgeprägt. Im Zytoplasma sind zahlreiche Vakuolen, verschiedene Typen von Lysosomen, Endozytoseorganellen, Residualkörper, kommaförmige Figuren, wurmartige Membranstrukturen, Myelinfiguren und Langerhanszellgranula vorhanden (37, 44, 45, 46, 102, Abb. 10 und Abb. 11). Es handelt sich dabei um tennisschläger- oder stäbchenförmige Strukturen, die nur mit dem Elektronenmikroskop sichtbar sind, und die ihren Namen wegen der Ähnlichkeit erhalten haben, die sie mit spezifischen Strukturen der normalen Langerhanszelle haben (46, 62, 102, 111, 159, 162).

Im Jahr 1965 wurde zum ersten Mal von Frau BASSET et al. (8) über das Vorkommen dieser eigenartigen Strukturen in den Histiozyten einer pulmonalen Histiocytosis X berichtet. Die Strukturen wurden zuerst für virale Einschlüsse gehalten. Dann zeigte sich eine Übereinstimmung der Strukturen mit den erstmals von BIRBECK et al. (9) 1961 beschriebenen Langerhanszellorganellen. Nach zahlreichen Untersuchungen fand man schließlich bei allen drei Formen der Histiocytosis X in großer Zahl, d.h. bei mehr als 50% der Infiltratzellen die intrazellulären charakteristischen Langerhanszellgranula (110). Daraus kann man folgern, daß das Auftreten dieser Langerhanszellgranula in großer Zahl einen starken Hinweis für die Diagnose einer Histiozytosis X darstellt (161).

Bei den Langerhanszellgranula handelt es sich um stäbchenförmige Gebilde mit abgerundeten Enden bei einer Länge von etwa 0,8 µm oder länger (85).

Abb. 10: Morbus Abt-Letterer-Siwe, Elektronenmikroskopie

Übersichtsaufnahme einer spezifischen Histiocytosis X Zelle mit gelapptem Kern (K), Mitochondrien (M) und Lipidvakuolen (L). Zahlreiche Langerhanszellgranula (→). Vergrößerung ca. 11.000 : 1

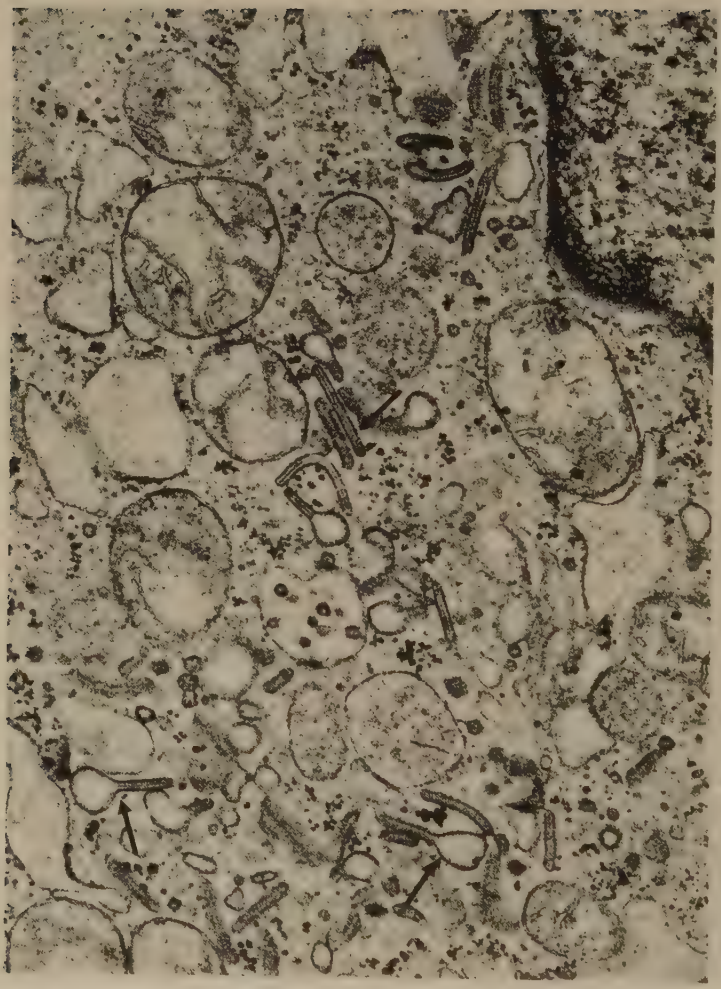

Abb. 11: Morbus Hand-Schüller-Christian, Elektronenmikroskopie

Ausschnitt aus dem Zytoplasma einer spezifischen Infiltratzelle mit Darstellung der typischen tennisschläger- bzw. stäbchenförmigen Langerhanszellgranula (→). Vergrößerung ca. 46.000 : 1

Die Organellen sind von einer Doppelmembran umgeben und enthalten zentral eine feine Längslinie. Die Stäbchen sind von relativ konstanter Form, ihr äußerer Durchmesser ist etwa 400 Å, und der der zentralen Linie ca. 100 Å. Gelegentlich ist eine Periodik von 130 Å, 100 Å oder 60 Å erkennbar (99). Oft wird auch an einem Stäbchenende eine scheibenförmige Auftreibung angeschnitten, die dann zur typischen Tennisschlägerform führt. Die Auftreibung zeigt unscharfe wolkige Auflagerungen auf der Innenseite ihrer Membran, das Zentrum erscheint elektronenmikroskopisch leer. Manchmal finden sich diese Auftreibungen nicht an einem, sondern an beiden Enden oder in der Mitte des Stäbchens.

Die Langerhanszellgranula kommen vor allem in den zentralen Zellregionen, mit einer gewissen Bevorzugung der Golgizonen vor (85, 161). In der Peripherie sind nur wenige Granula gelegen, und selten ist eine direkte Verbindung mit der Zellmembran sichtbar (16, 43, 44).

Über die Funktion der normalen Langerhanszellen existierten bis vor kurzem nur Hypothesen (147). Neuerdings wurde mehr und mehr erkannt, daß Histiozyten mit Langerhanszellgranula ein spezifischer Makrophagentyp sind, die in Beziehung zur zellulären Immunantwort stehen. KATZ et al. (76) konnten nachweisen, daß epidermale Langerhanszellen von Vorläuferzellen abstammen, die ihren Ursprung im Knochenmark haben. Es gilt heute als gesichert, daß die normalen Langerhanszellen Makrophagen sind, die für die Präsentation des Antigens im Rahmen der Immunantwort bei der Kontaktallergie entscheidend verantwortlich sind.

Auch wenn sich an unseren Vorstellungen über Herkunft und Aufgaben der Langerhanszelle mit ihren Granula in Zukunft noch etwas ändern sollte, so steht doch auf jeden Fall folgendes fest: Bei unklarer klinischer und histologischer Diagnose läßt sich durch den elektronen-

mikroskopischen Nachweis der Langerhanszellgranula in den atypischen Histiozyten des spezifischen Infiltrates die Diagnose einer Histiocytosis X zuverlässig stellen (20, 42, 102, 110, 161, 162).

6.4 Zusammenfassung

Bei der Histiocytosis X handelt es sich um eine Gruppe maligner Erkrankungen, die bei den schweren Fällen tödlich verläuft, jedoch mit adäquater und rechtzeitiger Therapie in einem großen Prozentsatz heilbar ist. Andererseits würde eine unnötige zytostatische Therapie eine erhebliche Belastung für den Patienten darstellen. Aus diesen Gründen muß bei einer Histiocytosis X eine frühzeitige und absolut zuverlässige Diagnostik erfolgen, damit eine sichere Indikation zur zytostatischen Therapie gestellt werden kann.
Die Elektronenmikroskopie bietet diese Möglichkeit, da sie in der Lage ist, auch in klinisch und histologisch uncharakteristischen Fällen eine sichere Diagnose zu ermöglichen (5, 102, 158, 159, 161, 162).
Somit stellt die Histiocytosis X das Musterbeispiel einer Erkrankung dar, für deren Diagnose die elektronenmikroskopische Untersuchung von großem Wert ist.

7. Hautmetastasen

7.1 Allgemeines

Obwohl die Haut eines der größten Organe des menschlichen Körpers ist, ist sie im Verhältnis zu anderen Organen wie etwa Leber oder Lunge relativ selten von Metastasen befallen. In den Veröffentlichungen zu diesem Thema schwanken die Zahlenangaben zwar etwas, aber man kann verallgemeinernd sagen, daß Hautmetastasen in ca. 1 - 5% der Fälle der erfaßten Krebspatienten auftreten (4, 15, 34, 52, 115).

Wie aus der Literatur (18, 52, 94, 115, 127) hervorgeht, stehen die Hautmetastasen bei Brustdrüsenkarzinomen an erster Stelle. Weitere in die Haut metastasierende Primärtumoren können in der Haut selbst zu finden sein, sowie in anderen Organen, z.B. Magen, Uterus, Lunge, Niere, Dickdarm, Prostata, Hoden, Blase, Schilddrüse, Pankreas, Ovar und Skelettsystem (4, 15, 18, 24, 29, 30, 34, 52, 67, 74, 94, 116, 121, 135, 144, 145, 157). Nach neueren Ergebnissen (115) läßt sich für die Häufigkeit von Primärtumoren mit Hautmetastasen folgende Reihenfolge angeben:

Für Männer: Lungenkrebs (24%), Darmkrebs (19%), malignes Melanom (13%);

Für Frauen: Brustkrebs (69%), Darmkrebs (9%), malignes Melanom (5%);

Der Rumpf scheint am häufigsten von Metastasen betroffen zu sein, weniger häufig Beine und Arme, am seltensten Kopf und Hals (115, 157).

Das klinische Erscheinungsbild der Hautveränderungen kann sehr variabel sein (15). Die Metastasen können Knoten oder Knötchen verschiedener Größe oder flache sklerodermieforme Infiltrationen darstellen (115).

Eine generelle Aussage über den Zeitpunkt der Metastasierung in die Haut läßt sich nicht treffen. Es ist sicher nicht richtig, daß kutane Metastasen immer erst nach längerem Bestehen des Primärtumors auftreten, daß sie in allen Fällen ein besonders schnelles Wachstum und eine hohe Malignität des Primärtumors anzeigen, und daß sie stets für den nahenden Tod kennzeichnend sind (115). Wie aus der Literatur (15, 18, 34, 52, 115, 144, 145) hervorgeht, sind in diesen Punkten beträchtliche Unterschiede zu verzeichnen. So ist z.B. in 60% der Hautmetastasen, die auf einen Lungentumor zurückgehen, die Hautmetastase überhaupt das erste Anzeichen für den malignen Prozeß. Ähnliches läßt sich mit 53% über das Nierenkarzinom und mit 40% über das Ovarialkarzinom sagen (18). In der Regel aber bezeichnet eine Metastasierung in die Haut bereits ein fortgeschrittenes Stadium des malignen Tumors mit entsprechend schlechter Prognose. Es existieren allerdings auch Berichte von Fällen, in denen das Auftreten von Hautmetastasen mehrere Jahre überlebt wurde (15, 116), oder bei denen sogar wie beim Seminom eine völlige Rückbildung des Primärtumors und der Metastasen erreicht werden konnte (52). Außerdem ist noch anzumerken, daß die metastatischen Hautknötchen im allgemeinen strahlenempfindlich sind und sich sogar spontan zurückbilden können (116).

Die Diagnostik bei kutanen Metastasen stützt sich in erster Linie auf die histologische Untersuchung der Tochtergeschwulst mit dem Lichtmikroskop (29, 30, 34, 67, 74, 94, 121, 135, 145, 157). Klinisch kann lediglich ein Verdacht auf den Sitz eines entsprechenden Primärtumors geäußert werden (157). Die histologische Diagnose und der Rückschluß auf den Primärtumor kann problemlos sein, wenn die Metastasen den Charakter

ihrer Primärgeschwulst weitgehend bewahrt haben. Oft erweist sich aber die Diagnose als äußerst schwierig, ja auch als unmöglich; der Primärtumor kann nicht diagnostiziert werden (24, 25, 34, 127, 144, 157), weil die Metastasen in einem anderen Milieu, nämlich der Haut, Kennzeichen des Ausgangstumors verlieren, und weil Metastasen überhaupt gegenüber dem Primärtumor eine stärkere Entdifferenzierung aufweisen können (52).

7.2 Elektronenmikroskopie

7.2.1 Literaturbeispiele

An kasuistischen Berichten über Hautmetastasen, in denen über Erfolge, aber auch über Schwierigkeiten in der Diagnostik und über ungeklärte Fälle berichtet wird, fällt auf, daß das Elektronenmikroskop auf diesem Gebiet nur selten Verwendung fand. Daß dennoch eine sinnvolle Diagnostik bei kutanen Metastasen mit dem Elektronenmikroskop möglich ist, läßt sich an kasuistischen Berichten über Hautmetastasen von Magenkarzinomen, die SATO et al. (135) und HARTSCHUH et al. (55) veröffentlichten, belegen.
SATO berichtet über einen 35-jährigen Mann mit einem Tumor an der rechten Schulter und über eine 72-jährige Frau mit zahlreichen kleinen erythematösen Knötchen auf der rechten Stirnseite. In beiden Fällen wurde neben anderen diagnostischen Hilfsmitteln das Elektronenmikroskop eingesetzt, und die Neubildungen erwiesen sich jeweils als Hautmetastasen von Magenkarzinomen. Bei weiteren elektronenmikroskopischen Untersuchungen der für diese Tumoren typischen Siegelringzellen ließen sich im Vergleich mit den Epithelzellen der normalen Magenschleimhaut zwei verschiedene Typen voneinander abgrenzen, nämlich der Pylorusdrüsentyp und der Becher-

zellentyp. Hierbei ist noch anzuführen, daß allgemein angenommen wird, daß die Siegelringzelle vom Pylorusdrüsentyp aus den in die Pylorusschleimhaut infiltrierenden Karzinomen stammt, während die Siegelringzelle vom Becherzellentyp aus Karzinomen der Magenschleimhaut stammt.
So konnte in beiden Fällen in erster Linie durch die elektronenmikroskopische Untersuchung der Siegelringzellen in den Hautmetastasen der Sitz der Primärkarzinome richtig vorausgesagt werden.
Ebenso berichtet HARTSCHUH (55) über das Auftreten von Hautmetastasen eines Magenkarzinoms. Nachdem der klinische Befund für einen gutartigen mesenchymalen Tumor und der histologische Befund für ein Histiozytom sprach, konnte erst auf Grund der elektronenmikroskopischen Untersuchungen die Diagnose einer Hautmetastase eines Karzinoms des Magen-Darm-Traktes gestellt werden.

7.2.2 Kasuistisches Beispiel

Bei einer Patientin bestand ein infiltrierend wachsendes solides Parotiskarzinom. Nach ca. 10-jährigem Verlauf erfolgte eine Metastasierung in die Haut unter dem Bild eines Erysipelas carcinomatosum im Bereich der linken Seite des Gesichts, des Halses und des Thorax.

Histopathologie:

Im oberen, mehr noch im mittleren Korium, fallen kleine Ansammlungen atypischer Zellen auf, die z.T. adenoide Anordnung zeigen. Stellenweise sieht man Mitosen und ein geringes entzündliches Abwehrinfiltrat in der Umgebung. Die lichtmikroskopische Untersuchung später entnommener Gewebeproben ergibt folgenden Befund:

Das gesamte Korium ist von Tumorzellen durchsetzt, wobei diese nur selten größere Aggregate bilden, überwiegend in kleineren, zwei bis sechs Zellen zählenden Nestern zusammenliegen und zwischen die Kollagenbündel ausgestreut sind. Daneben sind auch einzelne Tumorzellen in den Lumina von im oberen Korium befindlichen Lymphgefäßen erkennbar. Sehr diskret findet sich ein fleckförmig ausgestreutes lymphozytoides Infiltrat. Die Tumorzellen selbst zeichnen sich durch Zell- und Kernpolymorphie aus. Etliche Zellen besitzen ein großes wolkig aufgelockertes Zytoplasma, das manchmal vollkommen leer ist. Wiederum andere besitzen ein dichter strukturiertes, angefärbtes Zytoplasma, mit entsprechenden Kernveränderungen. Mitosen sind, wenn überhaupt sicher, nur selten zu sehen.

Elektronenmikroskopie:

Die Karzinomzellen nehmen ähnlich wie Drüsenzellen manchmal die Form von Siegelringzellen (Abb. 12) an. Sie weisen runde gleichmäßige Kerne und zahlreiche zytoplasmatische Einschlüsse auf (Abb. 13). Auffallend sind weiterhin die ausgeprägten Membraninterdigitationen, durch die die Zellen miteinander verzahnt sind (Abb. 13). Es lassen sich bemerkenswerter Weise keine Endothelzellen erkennen, die die Karzinomzellen umgeben würden.
Aufgrund der elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigen die Karzinomzellen eine Differenzierung in Richtung auf exokrines Drüsengewebe.

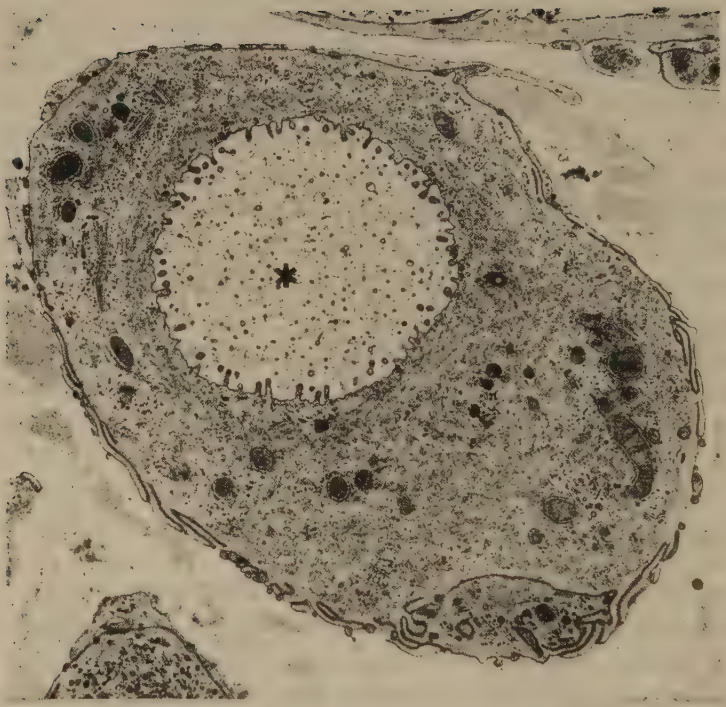

Abb. 12: Erysipelas carcinomatosum, Elektronenmikroskopie

Karzinomzelle in Form eines Siegelringes mit intrazellulärem Drüsenlumen (✱).
Vergrößerung ca. 7.000 : 1

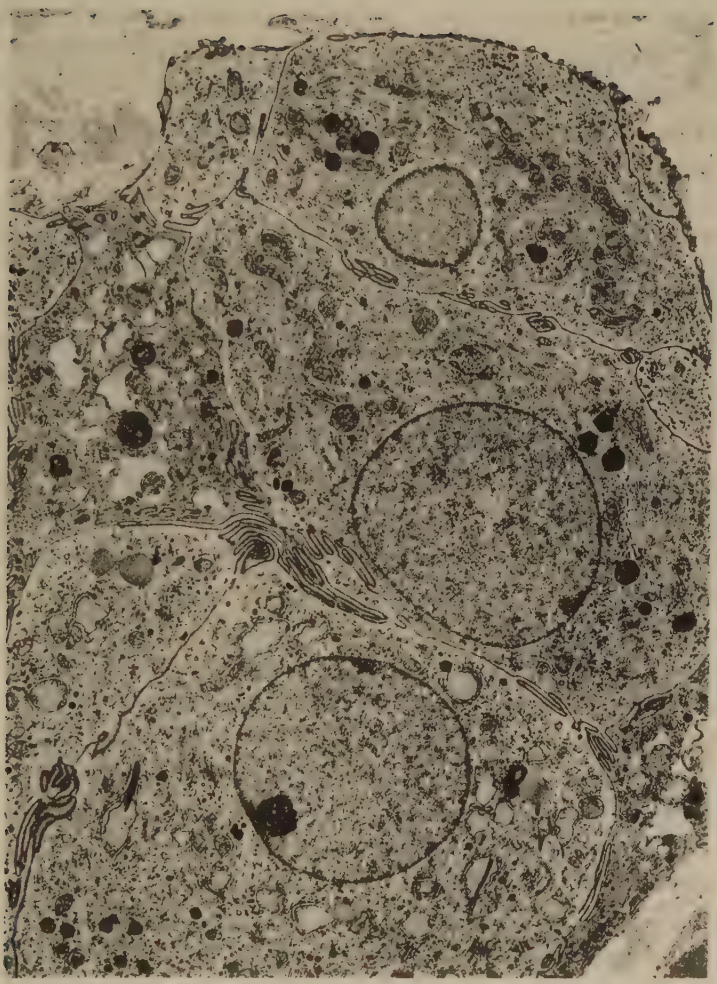

Abb. 13: Erysipelas carcinomatosum, Elektronenmikroskopie

Karzinomzellen mit gleichmäßig runden Kernen und stark ausgeprägten Membraninterdigitationen zwischen den drüsigen Tumorzellen.
Vergrößerung ca. 6.500 : 1

7.3 Zusammenfassung

Es ist selbstverständlich, daß wie bei allen anderen gut- oder bösartigen Neubildungen auch bei Hautmetastasen eine genaue Diagnostik zu erfolgen hat. Obwohl die richtige Diagnose in den meisten Fällen keine prinzipielle Änderung der Prognose eines Krebsleidens mehr bringen kann, da die kutane Metastasierung bereits bei fortgeschrittenem Stadium des Krebswachstums erfolgt ist, ist oft dennoch nach der richtigen Diagnose durch eine palliative Therapie noch ein gewisser Erfolg durch eine Verlängerung des Lebens erreichbar. Besonders hinzuweisen ist hier auf die Tumoren, die oft primär in die Haut metastasieren, ohne daß andere Organe bereits stark befallen sind, wie z.B. das Magenkarzinom (115). Deshalb sollten bei dem oft sehr schwierigen Vorhaben, Hautmetastasen richtig zu diagnostizieren und auf den Primärtumor zurückzuschließen, alle zu Verfügung stehenden Mittel angewendet werden. Wie an einzelnen Beispielen der Literatur und einer eigenen Beobachtung gezeigt, kann sich, da klinische und histologische Untersuchungen oft nicht ausreichen (25), hierbei auch die Elektronenmikroskopie als hilfreich erweisen.

8. Zur Umbettung von in Paraffin eingebettetem Material für die Elektronenmikroskopie

8.1 Indikation für die Umbettung

Es ist wenig geläufig, daß zunächst für die Lichtmikroskopie vorbereitetes Gewebe unter besonderen Umständen für die Elektronenmikroskopie aufgearbeitet werden kann. Diese Umbettungstechnik ist dann notwendig, wenn frisches Material nicht mehr zur Verfügung steht.
Die Frage ist, ob sich das Problem der Umbettung in der täglichen Praxis stellt. Es gibt eine Reihe von Situationen, in denen diese Technik von Wert sein kann:

1. Bei der histologischen Untersuchung wird klar, daß das Lichtmikroskop zur Diagnosestellung nicht ausreicht, und daß erst die elektronenmikroskopische Untersuchung Klarheit bringen könnte.
2. Man erhält aus anderen Labors bereits in Paraffin eingebettes Material, das man mit dem Elektronenmikroskop untersuchen möchte.
3. Es besteht die Notwendigkeit, älteres Material, welches früher lichtmikroskopisch untersucht worden war, mit dem Elektronenmikroskop zu untersuchen. Als Beispiel sei auf Gewebeproben eines früher entnommenen Primärtumors beim Auftreten von Metastasen hingewiesen.

8.2 Technik

8.2.1 Umbettung vom Paraffinblock aus

Geht man davon aus, daß sich das interessierende Gewebestück in einem Paraffinblock befindet, so sind folgende Arbeitsgänge auszuführen (42, 72, 168):
Das Paraffin muß zuerst entfernt werden. Dies kann durch Erhitzen oder durch Einlegen in Xylol geschehen. Die Xylol-Methode ist vorzuziehen, weil durch Erhitzen oft nicht eine völlige Entparaffinierung erreicht wird und zusätzlich noch eine Schädigung des Gewebes möglich ist. Anschließend ist das entparaffinierte Gewebestück in Puffer zu waschen, dann in 1 - 3 mm große Würfel zu schneiden, die in OsO_4 fixiert und im Block durch Einlegen in Uranylazetat kontrastiert, oder direkt durch Alkohol schrittweise dehydriert werden. Die folgenden Schritte des Schneidens und Kontrastierens entsprechen den Routinemethoden.

8.2.2 Umbettung vom Objektträger aus

Liegt das Gewebestück nicht mehr im Paraffinblock vor, sondern bereits als Schnitt auf dem Objektträger zur lichtmikroskopischen Untersuchung, so sind zwei Möglichkeiten denkbar.
Bei der einen Technik wird der gesamte Objektträger in Xylol gebracht, um das Deckglas zu entfernen. Anschließend wird das interessierende Gewebestück herausgeschnitten und wie oben weiterverarbeitet (72).
Bei der anderen Technik findet das Umbetten auf dem Objektträger selbst statt (132). Die interessierende Stelle wird zuerst auf dem Objektträger mit einem Kreis gekennzeichnet. Anschließend ist das Deckglas

in Xylol zu entfernen und das Gewebe mit Xylol über Alkohol schrittweise bis zum Wasser zu rehydrieren. Sodann wird der Schnitt in Puffer gespült, mit OsO_4 fixiert, wieder mit Puffer gespült, stufenweise in Alkohol bis zum absoluten Äthanol dehydriert und in Kunststoff eingebettet. Erst dann kann das Gewebe vom Objektträger entfernt, geschnitten und kontrastiert werden.

8.3 Beurteilung der Methode

Es muß darauf hingewiesen werden, daß die Qualität von aus Paraffin umgebetteten Gewebeproben bei weitem nicht so gut ist wie von Proben, die von Anfang an für die Elektronenmikroskopie vorbereitet worden waren. Umgebettete Proben stellen an das Können desjenigen, der die Diagnose zu stellen hat, besondere Ansprüche. Andererseits darf aber nicht vergessen werden, daß es durch diese Technik, auch wenn sie nicht von optimaler Qualität ist, in einzelnen Fällen möglich wird, eine Diagnose zu stellen, die ohne Anwendung dieser Umbettungsmethode nicht zustande gekommen wäre. Beispiele sind der Nachweis von desmosomalen Zellverbindungen in einem Karzinom und von Langerhanszellgranula bei der Histiocytosis X.

9. Zusammenfassung

Auf der Grundlage der verwendeten Literatur und mit Fallbeispielen aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München wird die Bedeutung der elektronenmikroskopischen Diagnostik von Hauttumoren erläutert.

Es wird gezeigt, daß neben dem für die Diagnostik entscheidenden makroskopischen und histologischen Bild auch die elektronenmikroskopische Untersuchung ihren Beitrag zur richtigen Diagnosestellung leisten kann. Die auf diesem Gebiet noch relativ spärliche Literatur wird übersichtsweise dargestellt. Zusätzlich werden Fälle von primären Hauttumoren und ein Fall von metastatischem Karzinom der Haut beschrieben.

Aus der Literatur und aus eigenen Erfahrungen ergibt sich, daß bei vielen Tumoren die Elektronenmikroskopie zur Aufklärung der Histogenese und damit zur Einordnung des Tumors beitragen kann und diese somit in der Lage ist, eine lichtmikroskopisch gestellte Diagnose abzusichern. Als Beispiel hierfür werden Hidradenom, Glomustumor, Morbus Kaposi, Hämangiosarkom, angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie und Synovialom angeführt.
In besonderen Fällen ist die Elektronenmikroskopie in der Lage, einen makroskopisch und lichtmikroskopisch unklaren Befund aufzuklären. Dies kann insbesondere möglich sein bei melanotischem und amelanotischem malignen Melanom, bei entdifferenziertem spinozellulären Karzinom, bei Spindelzelltumoren (Spindelzellmelanom, Spindelzellkarzinom, Spindelzellsarkom),

sowie bei der Histiocytosis X.

Da sich die Notwendigkeit elektronenmikroskopischer Untersuchungen gelegentlich erst dann ergibt, nachdem das Präparat bereits in Paraffin eingebettet ist, wird die Methode der Umbettung von in Paraffin eingebettetem Material für die Elektronenmikroskopie dargestellt. Hierbei muß eine starke Minderung der Qualität des Präparates in Kauf genommen werden. In einzelnen Fällen kann aber durch die Umbettung eine elektronenmikroskopische Diagnostik ermöglicht werden.

LITERATURÜBERSICHT

1. ACKERMAN, A.B., SU, W.P.D.: The histology of cutaneous malignant melanoma. In: Malignant melanoma, (Hrsg. Kopf, A.W., Bart, R.S., Rodriguez-Sains, R.S., Ackerman, A.B.), S. 25-147. New York, Paris, Barcelona: Masson Publishing 1979

2. AGUADE, J.P.: Cytodiagnosis of tumours and reticuloses of the skin. In: Cancer of the skin, Vol. 1 (Hrsg. Andrade, R., Gumport, S.L., Popkin, G.L., Rees, T.D.), S. 224-280. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company 1976

3. ALBORES-SAAVEDRA, J., MORA-TISCARENO, A., RODRIGUEZ-MARTINEZ, H.A.: Pathology of malignant soft tissue tumors. In: Cancer of the skin, Vol. 2 (Hrsg. Andrade, R., Gumport, S.L., Popkin, G.L., Rees, T.D.), S. 1126-1150. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company 1976

4. ALLEN, A.C.: The skin. 2. Ed. New York, London: Grune and Stratton 1967

5. AMIRDJAZIL, Z., ESCA, S.A., KONRAD, K.: Histiocytosis X in an adult with skin and uncommon central nervous system involvement. Dermatologica 155, 283-291 (1977)

6. ARIEL, I.M., PACK, G.T.: Synovial sarcoma. N. Engl. J. Med. 268, 1272-1275 (1963)

7. BACKWINKEL, K.D., DIDDAMS, J.A.: Hemangiopericytoma. Report of a case and comprehensive review of the literature. Cancer 25, 896-901 (1970)

8. BASSET, F., NEZELOF, C., TURIAF, J.: Presénce en microscopie électronique de structures filamenteuses originales dans les lésions pulmonaires et osseuses de l'histiocytose X. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 117, 413-426 (1966)

9. BIRBECK, M.S., BREATHNACH, A.S., EVERALL, J.D.: An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. J. Invest. Dermatol. 37, 51-64 (1961)

10. BLEEHEN, S.S.: Pigmented basal cell epithelioma. Light and electron microscopic studies on tumours and cell cultures. Br. J. Dermatol. 93, 361-370 (1975)

11. BONIKOS, D.S., BENSCH, K.G., KEMPSON, R.L.: The contribution of electron microscopy to the differential diagnosis of tumors. Beitr. Pathol. 158, 417-444 (1976)

12. BOURLAND, A.: Multiple juvenile Melanome. Klinische Beobachtungen mit histologischer und elektronenmikroskopischer Untersuchung. Hautarzt 22, 144-149 (1971)

13. BRAUN-FALCO, O.: Aktuelle Ergebnisse der Elektronenmikroskopie. Einführung. Hautarzt Suppl. 1, 175-176 (1974)

14. BRAUN-FALCO, O., SCHMOECKEL, C., HÜBNER, G.: Zur Histogenese des Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum (Morbus Kaposi). Eine histochemische und elektronenmikroskopische Studie. Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol. 369, 215-227 (1976)

15. BRAVERMAN, I.M.: Skin signs of systemic disease. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company 1970

16. BREATHNACH, A.S.: The ultrastructure of human skin. London: J. and A. Churchill 1971

17. BRODY, I.: Contributions to the histogenesis of basal cell carcinoma. J. Ultrastruct. Res. 33, 60-79 (1970)

18. BROWNSTEIN, M.H., HELWIG, E.B.: Patterns of cutaneous metastasis. Arch. Dermatol. 105, 862-868 (1972)

19. BURGESS, G.H., JAGER, B.V.: Basal cell epithelioma. In: Cancer dermatology, (Hrsg. Helm, F.), S. 91-102. Philadelphia: Lea and Febiger 1979

20. CANCILLA, P.A., LAHEY, M.E., CARNES, W.H.: Cutaneous lesions of Letterer-Siwe disease. Electron microscopic study. Cancer 20, 1986-1991 (1967)

21. CARRINGTON, S.G., WINKELMANN, R.K.: Electron microscopy of histiocytic disease of the skin. Acta Dermatovener. 52, 161-178 (1972)

22. CASTRO, C., WINKELMANN, R.K.: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia in the skin. Cancer 34 1696-1705 (1974)

23. CASTRO, C., WINKELMANN, R.K.: Spiradenoma. Histochemical and electron microscopic study. Arch. Dermatol. 109, 40-48 (1974)

24. CAWLEY, E.P., HSU, Y.T., WEARY, P.E.: The evaluation of neoplastic metastases to the skin. Arch. Dermatol. 90, 262-265 (1964)

25. CHADLOU, R., BIESS, B., EHRING, F.: Klinisches Bild und Lokalisation der Hautmetastasen viszeraler Karzinome. Hautarzt 29, 259-265 (1978)

26. CLARA, M.: Die arterio-venösen Anastomosen, 2. Aufl. Wien: Springer Verlag 1956

27. CLARK, W.H., BRETTON, R.: A comparative fine structural study of melanogenesis in normal human epidermal melanocytes and in certain human malignant melanoma cells. In: The skin, (Hrsg. Helwig, E.B., Mostofi, F.K.), S. 197-214. Baltimore: Williams and Wilkins Company 1971

28. CLARK, W.H., FROM, L., BERNARDINO, E.A., MIHM, M.C.: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res. 29, 705-727 (1969)

29. CONNOR, D.H., TAYLOR, H.B., HELWIG, E.B.: Cutaneous metastasis of renal cell carcinoma. Arch. Pathol. 76, 339-346 (1963)

30. COSNOW, I., FRETZIN, D.F.: Choriocarcinoma metastatic to skin. Arch. Dermatol. 109, 551-553 (1974)

31. CURRAN, R.C., MC CANN, B.G.: The ultrastructure of benign pigmented naevi and melanocarcinomas in man. J. Pathol. 119, 135-146 (1976)

32. DANIELS, D.G., SCHRODT, G.R., FLIEGELMAN, M.T., OWEN, L.G.: Ultrastructural study of a case of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. Arch. Dermatol. 109, 870-872 (1974)

33. DIDOLKAR, M.S., NADLER, S.H.: Soft tissue sarcoma. In: Cancer dermatology, (Hrsg. Helm, F.), S. 159-176. Philadelphia: Lea and Febiger 1979

34. EHLERS, G., KRAUSE, W.: Über cutane Metastasen maligner Tumoren innerer Organe. Hautarzt 21, 66-75 (1970)

35. FATTAH, A.A., FAHMY, A.: Subcutaneous lymphoid hyperplasia with eosinophilia. Dermatologica 137, 220-224 (1969)

36. FELDMAN, P.S., BARR, R.J.: Ultrastructure of spindle cell squamous carcinoma. J. Cutan. Pathol. 3, 17-24 (1976)

37. FEUERMAN, E.J., SANDBANK, M.: Histiocytosis X with skin lesions as the sole clinical expression. Acta Dermatovener. 56, 269-277 (1976)

38. FISHER, E.R., MC COY, M.M., WECHSLER, H.L.: Analysis of histopathologic and electron microscopic determinants of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. Cancer 29, 1387-1397 (1972)

39. GABBIANI, G., KAYE, G.I., LATTES, R., MAJNO, G.: Synovial sarcoma. Electron microscopic study of a typical case. Cancer 28, 1031-1039 (1971)

40. GEDIGK, P., TOTOVIC, V.: Zell- und Gewebeschäden. In: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 29. Aufl. (Hrsg. Eder, M., Gedigk, P.), S. 1-68. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1974

41. GERNER, R.E., MOORE, G.E.: Synovial sarcoma. Ann. Surg. 181, 22-25 (1975)

42. GHADIALLY, F.N.: Diagnostic electron microscopy of tumours. London, Boston: Butterworth 1980

43. GHADIALLY, F.N.: Ultrastructural pathology of the cell. London, Boston: Butterworth 1975

44. GIANOTTI, F., CAPUTO, R.: Skin ultrastructure in Hand-Schüller-Christian disease. Report on abnormal Langerhans'cells. Arch. Dermatol. 100, 342-349 (1969)

45. GIANOTTI, F., CAPUTO, R.: Skin ultrastructure in Letterer-Siwe disease treated with vinblastine. Br. J. Dermatol. 84, 335-345 (1971)

46. GIANOTTI, F., CAPUTO, R., RANZI, T.: Ultrastructural study of giant cells and "Langerhans cell granules" in cutaneous lesions and lymph-node and liver biopsies from four cases of subacute disseminated histiocytosis of Letterer-Siwe. Arch. Klin. Exp. Dermatol. 233, 238-252 (1968)

47. GIRARD, C., JOHNSON, W.C., GRAHAM, J.H.: Cutaneous angiosarcoma. Cancer 26, 868-883 (1970)

48. GOODMAN, T.F., ABELE, D.C.: Multiple glomus tumors. A clinical and electron microscopic study. Arch. Dermatol. 103, 11-23 (1971)

49. GOTTLIEB, B., BROWN, A.L., WINKELMANN, R.K.: Fine structure of the nevus cell. Arch. Dermatol. 92, 81-87 (1965)

50. GRAHAM, J.H., URBACH, F.: Cytodiagnosis of cutaneous tumors. In: Dermal pathology, (Hrsg. Graham, J.H., Johnson, W.C., Helwig, E.B.), S. 675-681. Hagerstown, Maryland, New York: Harper and Row, Publishers 1972

51. GRAY, H.R.: Benign and malignant epithelial tumors. In: Dermal pathology, (Hrsg. Graham, J.H., Johnson, W.C., Helwig, E.B.), S. 533-559. Hagerstown, Maryland, New York: Harper and Row, Publishers 1972

52. GREITHER, A., TRITSCH, H.: Die Geschwülste der Haut. Stuttgart: Thieme Verlag 1957

53. GYORKEY, F., MIN, K.W., KRISKO, I., GYORKEY, P.: The usefulness of electron microscopy in the diagnosis of human tumors. Hum. Pathol. 6, 421-441 (1975)

54. HAHN, M.J., DAWSON, R., ESTERLY, J.A., JOSEPH, D.J.: Hemangiopericytoma. An ultrastructural study. Cancer 31, 255-261 (1973)

55. HARTSCHUH, W., BERSCH, A.: Hautmetastasen eines Magenkarzinoms unter dem Bild eines benignen mesenchymalen Tumors. Hautarzt 32, 476-478 (1981)

56. DE HARVEN, E.: Electron microscopy of cancer cells: A review. Med. Clin. North. Am. 50, 887-900 (1966)

57. HASHIMOTO, K., GROSS, B.G., NELSON, R.G., LEVER, W.F.: Eccrine spiradenoma. Histochemical and electron microscopic studies. J. Invest. Dermatol. 46, 347-365 (1966)

58. HASHIMOTO, K., HOWELL, J.B., YAMANISHI, Y., HOLUBAR, K., BERNHARD, R.: Electron microscopic studies of palmar pits of nevoid basal cell epithelioma. J. Invest. Dermatol. 59, 380-393 (1972)

59. HASHIMOTO, K., LEVER, W.F.: Appendage tumors of the skin. Springfield, Illinois: C.C. Thomas, Publisher 1968

60. HASHIMOTO, K., LEVER, W.F.: Histogenesis of skin appendage tumors. Arch. Dermatol. 100, 356-369 (1969)

61. HASHIMOTO, K., LEVER, W.F.: Kaposi's sarcoma. Histochemical and electron microscopic studies. J. Invest. Dermatol. 43, 539-549 (1964)

62. HASHIMOTO, K., TARNOWSKI, W.M.: Some aspects of the Langerhans cell. Arch. Dermatol. 97, 450-464 (1968)

63. HASHIMOTO, K., YAMANISHI, Y., DABBOUS, M.K.: Electron microscopic observations of collagenolytic activity of basal cell epithelioma of the skin in vivo and in vitro. Cancer Res. 32, 2561-2567 (1972)

64. HAUSTEIN, U.F.: Angioplastisches Sarkom der Kopfhaut. Dermatol. Mschr. 160, 399-408 (1974)

65. HELM, F., BURGESS, G.: Kaposi's hemorrhagic sarcoma. In: Cancer dermatology, (Hrsg. Helm, F.), S. 177-184. Philadelphia: Lea and Febiger 1979

66. HERNANDEZ, F.J.: Malignant blue nevus. A light and electron microscopic study. Arch. Dermatol. 107, 741-744 (1973)

67. HOLLANDER, A., GROTS, I.A.: Oculocutaneous metastases from carcinoma of the urinary bladder. Arch. Dermatol. 97, 678-684 (1968)

68. HUDSON, A.W., WINKELMANN, R.K.: Atypical fibroxanthoma of the skin: A reappraisal of 19 cases in which the original diagnosis was spindle-cell squamous carcinoma. Cancer 29, 413-422 (1972)

69. HUNTER, J.A.A., ZAYNOUN, S., PATERSON, W.D., BLEEHEN, S.S., MACKIE, R., COCHRAN, A.J.: Cellular fine structure in the invasive nodules of different histogenetic types of malignant melanoma. Br. J. Dermatol. 98, 255-272 (1978)

70. ISHIBASHI, A., KASUGA, T., TSUCHIA, E.: Electron microscopic study of basal cell carcinoma. J. Invest. Dermatol. 56, 298-304 (1971)

71. JAKUBOWICZ, K., DABROWSKI, J., BICZYSKO, W., WALSKI, M.: Ultrastruktur der Melanosomen im Melanomalignom. Dermatol. Mschr. 156, 299-307 (1970)

72. JOHANNESSEN, J.V.: Use of paraffin material for electron microscopy. Pathol. Ann. 12, 189-224 (1977)

73. KÄMPFER, R., HUNDEIKER, M.: Fehldiagnosen bei Angiomen. Z. Hautkr. 52, 1083-1098 (1977)

74. KAHN, J.A., SINHAMOPATRA, S.B., SCHNEIDER, A.F.: Hepatoma presenting as a skin metastasis. Arch. Dermatol. 104, 299-300 (1971)

75. KANDIL, E.: Dermal angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia versus pseudopyogenic granuloma. Br. J. Dermatol. 83, 405-408 (1970)

76. KATZ, S.I.. KUNIHIKO, T., SACHS, D.H.: Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in bone marrow. Nature 282, 324-326 (1979)

77. KERSTING, D.W.: Tumors of the sweat glands. In: Dermal pathology, (Hrsg. Graham, J.H., Johnson, W.C., Helwig, E.B.), S. 503-531. Hagerstown, Maryland, New York: Harper and Row, Publishers 1972

78. KIM, B.H., SITHIAN, N., CUCOLO, G.F.: Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia (Kimura disease). Arch. Surg. 110, 1246-1248 (1975)

79. KIMURA, S.: Mast cells in solitary glomus tumors: A possible alyogenic role. Acta Dermatovener. 59, 415-419 (1979)

80. KINT, A.: Pathology of basal cell epithelioma. In: Cancer of the skin, Vol. 2 (Hrsg. Andrade, R., Gumport, S.L., Popkin, G.L., Rees, T.D.), S. 845-882. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company 1976

81. KLINGMÜLLER, G.: Über die Submikroskopie des malignen Melanoms. Arch. Dermatol. Forsch. 244, 269-273 (1972)

82. KLINGMÜLLER, G., KLEHR, H.U., ISHIBASHI, Y.: Desmosomen im Cytoplasma entdifferenzierter Keratinocyten des Plattenepithelcarcinoms. Arch. Klin. Exp. Dermatol. 238, 356-365 (1970)

83. KLUG, H., GÜNTHER, W.: Ultrastructural differences in human malignant melanomata. An electron microscopical study. Br. J. Dermatol. 86, 395-407 (1972)

84. KLUG, H., THORMANN, T.: Über Beziehungen zwischen submikroskopischer Struktur und Dignität pigmentbildender Geschwülste (Naevuszellnaevus, Melanosis problastomatosa, malignes Melanom). Arch. Geschwulstforsch. 37, 368-386 (1971)

85. KOBAYASI, T., ASBOE-HANSEN, G.: Granules of Langerhans cells in Letterer-Siwe's disease. Acta Dermatovener. 52, 257-262 (1972)

86. KONRAD, K., GSCHNAIT, F., WOLFF, K.: Die angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie. Z. Hautkr. 51, 545-552 (1976)

87. KOPF, A.W., BART, R.S., RODRIGUEZ-SAINS, R.S.: Malignant melanoma: A review. J. Dermatol. Surg. Oncol. 3, 41-125 (1977)

88. KORTING, G.W., DENK, R.: Dermatologische Differentialdiagnose. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag 1974

89. KUHN, C., ROSAI, J.: Tumors arising from pericytes. Ultrastructure and organ culture of a case. Arch. Pathol. 88, 653-663 (1969)

90. KUMAKIRI, M., HASHIMOTO, K.: Ultrastructural resemblance of basal cell epithelioma to primary epithelial germ. J. Cutan. Pathol. 5, 53-67 (1978)

91. LEDER, L.D.: Subtle clues to diagnosis by histochemistry. Histiocytosis X. Am. J. Dermatopathol. 1, 365-369 (1979)

92. LEVER, W.F., HASHIMOTO, K.: Die Histogenese einiger Hautanhangstumoren im Lichte histochemischer und elektronenmikroskopischer Befunde. Hautarzt 17, 161-173 (1966)

93. LEVER, W.F., HASHIMOTO, K.: Electron microscopic and histochemical findings in basal cell epithelioma, squamous cell carcinoma and some appendage tumors. In: XIII. Congressus Internationalis Dermatologiae, Vol. 1 (Hrsg. Jadassohn, W., Schirren, C.G.), S. 3-8. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1968

94. LEVER, W.F., SCHAUMBURG-LEVER, G.: Histopathology of the skin, 5. Ed. Philadelphia, Toronto: J.B. Lippincott Company 1975

95. LICHTENSTEIN, L.: Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bones, "Letterer-Siwe-disease" and "Schüller-Christian-disease" as related manifestation of a single nosologic entity. Arch. Pathol. 56, 84-102 (1953)

96. LICHTIGER, B., MACKAY, B., TESSMER, C.E.: Spindle-vell variant of squamous carcinoma. A light and electron microscopic study of 13 cases. Cancer 26, 1311-1320 (1970)

97. LÜDERS, G., SCHLOTE, W., REINHARD, M.: Zur Ultrastruktur von Glomustumoren und Glomusorganen. Arch. Klin. Exp. Dermatol. 238, 398-416 (1970)

98. LUGER, A.: Cytostatica in der Dermatologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1977

99. DE MAN, J.C.H.: Rod-like tubular structures in the cytoplasm of histiocytes in histiocytosis X. J. Pathol. 95, 123-126 (1968)

100. MEHREGAN, A.H., SHAPIRO, L.: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. Arch. Dermatol. 103, 50-57 (1971)

101. MERKOW, L.P., SALAZAR, H.: Fine structure of skin neoplasms. In: Cancer of the skin, Vol. 1 (Hrsg. Andrade, R., Gumport, S.L., Popkin, G.L., Rees, T.D.), S. 351-385. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company 1976

102. METZ, J., METZ, G., LECHNER, W.: Kutane Histiocytose X. Hautarzt 31, 486-490 (1980)

103. MILNE, J.A.: An introduction to the diagnostic histopathology of the skin. London: Edward Arnold 1972

104. MISHIMA, Y.: Melanotic tumors. In: Ultrastructure of normal and abnormal skin, (Hrsg. Zelickson, A.S.), Philadelphia: Lea and Febiger 1967

105. MOTTAZ, J.H., ZELICKSON, A.S.: Electron microscope observations of Kaposi's sarcoma. Acta Dermatovener. 46, 195-200 (1966)

106. MUNGER, B.L., BERGHORN, B.M., HELWIG, E.B.: A light- and electronmicroscopic study of a case of multiple eccrine spiradenoma. J. Invest. Dermatol. 38, 289-297 (1962)

107. MURAD, T.M., VON HAAM, E., MURTHY, M.S.N.: Ultrastructure of a hemangiopericytoma and a glomus tumor. Cancer 22, 1239-1249 (1968)

108. NASEMANN, T.: Praktische Bedeutung der Elektronenmikroskopie für die Dermatologie. Hautarzt Suppl. 1, 176-180 (1974)

109. NEUMANN, H., KONRAD, K.: Amelanotisches Melanom in einem Riesenpigmentnaevus. Ultrastrukturelle Untersuchungen. Z. Hautkr. 53, 381-386 (1978)

110. NIEBAUER, G., GEBHART, W., JURECKA, W.: Histiocytosis X. Hautarzt Suppl. 3, 85-91 (1978)

111. NIEBAUER, G., KRAWCZYK, W., WILGRAM, G.F.: Über die Langerhans-Zellorganelle bei Morbus Letterer-Siwe. Arch. Klin. Exp. Dermatol. 239, 125-137 (1970)

112. NIEMI, M., MUSTAKALLIO, K.K.: The fine structure of the spindle cell in Kaposi's sarcoma. Acta Pathol. Microbiol. Scandinav. 63, 567-575 (1965)

113. MC NUTT, N.S.: Ultrastructural abnormalities of the cell periphery in basal cell carcinoma of human skin. J. Cell. Biol. 67, 276 a (1975)

114. MC NUTT, N.S.: Ultrastructural comparison of the interface between epithelium and stroma in basal cell carcinoma and control human skin. Lab. Invest. 35, 132-142 (1976)

115. PASTINSZKY, I.: Die Hautsymptome bei malignen Tumoren der inneren Organe. In: Hautveränderungen bei inneren Krankheiten, 2. Aufl. Bd. 2 (Hrsg. Pastinszky, I., Racz, I.), S. 777-812. Stuttgart: Fischer Verlag 1974

116. PEISON, B.: Metastasis of carcinoma of the prostate to the scalp. Simulation of a large sebaceous cyst. Arch. Dermatol. 104, 301-303 (1971)

117. PEPLER, W.J., THERON, J.J.: An electron-microscope study of Kaposi's haemangiosarcoma. J. Pathol. 83, 521-525 (1962)

118. PEPPER, M.C., LAUBENHEIMER, R., CRIPPS, D.J.: Multiple glomus tumors. J. Cutan. Pathol. 4, 244-257 (1977)

119. POPKIN, G.L., DE FEO, C.P.: Basal cell epithelioma. In: Cancer of the skin, Vol. 2 (Hrsg. Andrade, R., Gumport, S.L., Popkin, G.L., Rees, T.D.), S. 821-844. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company 1976

120. POUCELL, S., ALBORES-SAAVEDRA, J.: The pathology of squamous cell carcinoma of the skin, Vol. 2 (Hrsg. Andrade, R., Gumport, S.L., Popkin, G.L., Rees, T.D.), S. 933-938. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company 1976

121. PRICE, N.M., KOPF, A.W.: Metastases to skin from occult malignant neoplasms. Cutaneous metastases from a teratocarcinoma. Arch. Dermatol. 109, 547-550 (1974)

122. RAMSEY, H.J.: Fine structure of hemangiopericytoma and hemangio-endothelioma. Cancer 19, 2005-2018 (1966)

123. REED, R.J., PALOMEQUE, F.E., HAIRSTON, M.A., KREMENTZ, E.T.: Lymphangiosarcomas of the scalp. Arch. Dermatol. 94, 396-402 (1966)

124. REED, R.J., TERAZAKIS, N.: Subcutaneous angioblastic lymphoid hyperplasia with eosinophilia (Kimura's disease). Cancer 29, 489-497 (1972)

125. REGEZI, J.A., BATSAKIS, J.C.: Diagnostik electron microscopy of head and neck tumors. Arch. Pathol. 102, 8-14 (1978)

126. REIDBORD, H.E., WECHSLER, H.L., FISHER, E.R.: Ultrastructural study of basal cell carcinoma and its variants with comments on histogenesis. Arch. Dermatol. 104, 132-140 (1971)

127. REINGOLD, I.M.: Cutaneous metastases from internal carcinoma. Cancer 19, 162-168 (1966)

128. REINHARD, M., LÜDERS, G.: Zur Pathologie und Klinik multipler familiärer Glomustumoren. Arch. Klin. Exp. Dermatol. 237, 800-810 (1970)

129. REINHARD, M., SASSE, D., LÜDERS, G.: Zur Histochemie der Epitheloidzellen in Glomustumoren. Arch. Dermatol. Forsch. 242, 165-175 (1972)

130. ROSAI, J., RODRIGUEZ, H.A.: Application of electron microscopy to the differential diagnosis of tumors. Am. J. Clin. Pathol. 50. 555-562 (1968)

131. ROSAI, J., SUMNER, H.W., KOSTIANOVSKY, M., PEREZMESA, C.: Angiosarcoma of the skin. A clinicopathologic and fine structural study. Hum. Pathol. 7, 83-109 (1976)

132. ROSSI, G.L., LUGINBÜHL, H., PROBST, D.: A method for ultrastructural study of lesions found in conventional histological sections. Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol. 350, 216-224 (1970)

133. ROTHMAN, S.: Some clinical aspects of Kaposi's sarcoma in the european and north american population. In: Symposium on Kaposi's sarcoma, (Hrsg. Ackerman, L.V., Murray, J.F.), S. 51-58. Basel, New York: S. Karger AG 1963

134. SANDERSON, K.V.: The architecture of basal-cell carcinoma. Br. J. Dermatol. 73, 455-474 (1961)

135. SATO, A., MAIE, O., KATO, T.: Ultrastructure of signet ring cells in cutaneous metastases of gastric carcinoma. Arch. Dermatol. Forsch. 247, 99-109 (1973)

136. SCHMOECKEL, C., BRAUN-FALCO, O.: Der atypische Morbus Kaposi. Hautarzt 27, 291-295 (1976)

137. SCHREINER, E., WOLFF, K.: Die Ultrastruktur des benignen juvenilen Melanoms. Arch. Klin. Exp. Dermatol. 237, 749-768 (1970)

138. SMITH, J.L.: Pigmented nevi and malignant melanoma. In: Dermal pathology, (Hrsg. Graham, J.H., Johnson, W.C., Helwig, E.B.), S. 477-496. Hagerstown, Maryland, New York: Harper and Row, Publisher 1972

139. SMITH, J.L.: Spindle cell squamous carcinoma. In: Dermal pathology, (Hrsg. Graham, J.H., Johnson, W.C., Helwig, E.B.), S. 631-635. Hagerstown, Maryland, New York: Harper and Row, Publisher 1972

140. SOBER, A.J., FITZPATRICK, T.B.: The melaninpigmentary system in man. In: Human malignant melanoma, (Hrsg. Clark, W.H., Goldman, L.I., Mastrangelo, M.J.), S. 3-13. New York, San Franzisko, London: Grune and Stratton 1979

141. STEIGLEDER, G.K.: Haut- und Hautanhangsgebilde. In: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 29. Aufl. (Hrsg. Eder, M., Gedigk, K.P.), S. 691-726. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1974

142. STEINER, G.C., DORFMAN, H.D.: Ultrastructure of hemangioendothelial sarcoma of bone. Cancer 29, 122-135 (1972)

143. STOLL, H.L.: Squamous cell carcinoma. In: Cancer dermatology, (Hrsg. Helm, F.), S. 113-132. Philadelphia: Lea and Febiger 1979

144. STOLP, A., FÜGEMANN, S.: Hautmetastasen eines hypernephroiden Karzinoms. Dermatol. Mschr. 162, 426-433 (1976)

145. STOLP, A., WIESNER, M.: Schleimproduzierende Hautmetastasen eines Adenokarzinoms des Magens. Dermatol. Mschr. 161, 46-51 (1975)

146. SZEKERS, L.: Fine structure and X-ray microanalysis of melanosomes in pigmented nevi and melanomas. Arch. Dermatol. Forsch. 252, 297-304 (1975)

147. TARNOWSKI, W.M., HASHIMOTO, K.: Langerhans'cell granules in histiocytosis X. The epidermal Langerhans'cell as a macrophage. Arch. Dermatol. 96, 298-304 (1967)

148. TARNOWSKI, W.M., HASHIMOTO, K.: Multiple glomus tumors. An ultrastructural study. J. Invest. Dermatol. 52, 474-478 (1969)

149. TEMPLETON, A.C.: Kaposi's sarcoma. In: Cancer of the skin, Vol. 2 (Hrsg. Andrade, R., Gumport, S.L., Popkin, G.L., Rees, T.D.), S. 1183-1225. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company 1976

150. TEZUKA, T., OHKUMA, M., HIROSE, I.: Melanosomes of pigmented basal cell epithelioma. Dermatologica 154, 14-22 (1977)

151. TOKER, C.: Glomangioma. An ultrastructural study. Cancer 23, 487-492 (1969)

152. VENKATACHALAN, M.A., GREALLY, J.G.: Fine structure of glomus tumor: Similarity of glomus cells to smooth muscle. Cancer 23, 1176-1184 (1969)

153. VERONESI, U., CASCINELLI, N.: Das Melanom der Haut. Sondernummer der Krebsinformation. Bern: Schweizerische Krebsliga 1979

154. WALDEYER, A., MAYET, A.: Anatomie des Menschen, 13. Aufl. Bd. 1. Berlin, New York: Walter de Gruyter 1976

155. WALDO, E.: Subtle clues to diagnosis by electron microscopy. Kaposi's sarcoma. Am. J. Dermatopathol. 1, 177-180 (1979)

156. WELLS, G.C., WHIMSTER, I.W.: Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. Br. J. Dermatol. 81, 1-15 (1969)

157. WINER, L.H., WRIGHT, E.T.: Über den sekundären (metastatischen) Hautkrebs. Klinische und pathologische Untersuchungen. Hautarzt 11, 23-27 (1960)

158. WOLFF, H.H.: Elektronenmikroskopie in der praktischen Dermatologie. Fortschr. Dermatol. Vener. 9, 271-277 (1979)

159. WOLFF, H.H.: Subtle clues to diagnosis of skin diseases by electron microscopy. Langerhans'cell granules in histiocytosis X. Am. J. Dermatopathol. 1, 77-81 (1979)

160. WOLFF, H.H., BRAUN-FALCO, O.: Das benigne Riesenzellsynovialom. Zur Klinik, Histologie und Elektronenmikroskopie. Hautarzt 23, 499-508 (1972)

161. WOLFF, H.H., BRAUN-FALCO, O.: Zur Diagnostik und Therapie des Morbus Hand-Schüller-Christian. Hautarzt 23, 163-169 (1972)

162. WOLFF, H.H., JANKA, G.E.: Morbus Abt-Letterer-Siwe. Zur Diagnostik und Therapie. Mschr. Kinderheilk. 126, 425-430 (1978)

163. WOLFF, H.H., KINNEY, J., ACKERMAN, A.B.: Angiolymphoid hyperplasia with follicular mucinosis. Arch. Dermatol. 114, 229-232 (1978)

164. WOLFF, H.H., KORTING, H.C., VIGL, E.: Multiple Glomustumoren. Hautarzt 32, 354-358 (1981)

165. WOLFF, K., WOLFF-SCHREINER, E.C.: Trends in electron microscopy of skin. J. Invest. Dermatol. 67, 39-57 (1976)

166. WOYKE, S., DOMAGALA, W., OLSZEWSKI, W., KORABIEC, M.: Pseudosarcoma of the skin. An electron microscopic study and comparison with the fine structure of the spindle-cell variant of squamous carcinoma. Cancer 33, 970-980 (1974)

167. ZACHARIAE, H.: Histiocytosis X in two infants - treated with topical nitrogen mustard. Br. J. Dermatol. 100, 433-438 (1979)

168. ZEITOUN, P., LEHY, T.: Utilisation of paraffin-embedded material for electron microscopy. Lab. Invest. 23, 52-57 (1970)

169. ZELICKSON, A.S.: An electron microscope study of the basal cell epithelioma. J. Invest. Dermatol. 39, 183-187 (1962)

170. ZELICKSON, A.S.: Melanocyte, melanin granule, and Langerhans cell. In: Ultrastructure of normal and abnormal skin, (Hrsg. Zelickson, A.S.), S. 163-182. Philadelphia: Lea and Febiger 1967

171. ZELICKSON, A.S.: The fine structure of the human melanotic and amelanotic malignant melanoma. J. Invest. Dermatol. 39, 605-613 (1962)

172. ZELICKSON, A.S.: The pigmented basal cell epithelioma. Arch. Dermatol. 96, 524-527 (1967)

173. ZELICKSON, A.S., GOLTZ, R.W., HARTMANN, J.F.: A histologic and electron microscopic study of a pigmenting basal cell epithelioma. J. Invest. Dermatol. 36, 299-302 (1961)

174. ZIMMERMAN, L.E., FONT, R.L.: Application of electron microscopy to histopathologic diagnosis. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 76, 101-107 (1972)

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. H.H. Wolff für die Überlassung des Themas und seine freundliche und hilfreiche Unterstützung bedanken.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. O. Braun-Falco für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik.

Schließlich möchte ich auch Frau E. Januschke meinen Dank für die hervorragende technische Arbeit aussprechen.

LEBENSLAUF

17. Oktober 1954:	Geburt als Sohn des Finanzbeamten Alexander Köppl und der Finanzangestellten Gertraud Köppl, geb. Gradl, in Regensburg
September 1961:	Eintritt in die Pestalozzi-Volksschule in Regensburg
September 1963:	Übertritt in die Volksschule der Regensburger Domspatzen in Etterzhausen
September 1965:	Übertritt in das Musikgymnasium der Regensburger Domspatzen (humanistisches Gymnasium mit zusätzlichem Kernfach Musik)
22. Juni 1974:	Abitur
Wintersemester 1974/75:	Beginn des Studiums der Physik an der Universität Regensburg
Sommersemester 1977:	Beginn des Studiums der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
21. Mai 1982:	Heirat mit Frl. Ursula Knauer
31. Mai 1983:	Bestehen der Ärztlichen Prüfung in München
20. Juni 1983:	Approbation als Arzt